

UNIVERSITÉ CLAUDE-BERNARD - LYON

- MÉDECINE -

Année 1971 - N°

**LES GROUPES SANGUINS "A" FAIBLES
EN DÉPIT D'UN GÈNE "A" NORMAL :**

hypothèses génétiques soulevées par l'observation
d'une "*nouvelle*" variante.

THÈSE

présentée

à l'Université Claude-Bernard - LYON

et soutenue publiquement le 2 Juillet 1971

pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par

Joëlle SETIEY, née BERTHELIER

née le 23 Juillet 1944

à ROANNE (42)



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41552607_0014

UNIVERSITÉ CLAUDE-BERNARD - LYON

- MÉDECINE -

Année 1971 - N°

**LES GROUPES SANGUINS "A" FAIBLES
EN DÉPIT D'UN GÈNE "A" NORMAL :**

hypothèses génétiques soulevées par l'observation
d'une "*nouvelle*" variante.

THÈSE

présentée

à l'Université Claude-Bernard - LYON

et soutenue publiquement le 2 Juillet 1971

pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par

Joëlle SETIEY, née BERTHELIER

née le 23 Juillet 1944

à ROANNE (42)

UNIVERSITÉ CLAUDE-BERNARD - LYON

- MÉDECINE -

Année 1971 - 72

LES GROUPES SANGUINS "A" FAIBLES
EN DÉBIT D'UN GÈNE "A" NORMAL :
hypothèses génétiques soulevées par l'observation
d'une "nouvelle" variante.



THÈSE

présentée

à l'Université Claude-Bernard - LYON

et soutenue publiquement le 2 Juillet 1971
pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par

Joëlle SETIÉ, née BERTHELIER

née le 23 Juillet 1944

à ROANNE (42)

UNIVERSITE CLAUDE BERNARD

- Président de l'Université : J. BOIDIN
- Premier Vice-Président : R. TOURAINE

Secrétaire Général : M. IZAUTE

Unité d'Enseignement et de Recherche de l'Université Médecine

Grange Blanche - Directeur : Professeur D. GERMAIN
Alexis Carrel - Directeur : Professeur C. GIROD
Sud-Ouest - Directeur : Professeur F. TOLOT
Lyon-Nord - Directeur : Professeur A. BERTOYE

Biologie Humaine - Directeur : Docteur R. CZYBA (Maître de Conférences agrégé)-
Techniques de Réadaptation - Directeur : Professeur P. MOUNIER-KUHN
Sciences Pharmaceutiques - Directeur : M. CARRAZ (Maître de Conférences Agrégé)
Sciences odontologiques - Directeur : Docteur R. VINCENT
Institut Régional d'Education Physique et Sportive - Directeur :
Professeur R. GUILLET -

Mathématiques - Directeur : Doyen BRACONNIER

Physique - Directeur : Professeur DUPAY

Chimie et Biochimie - Directeur : Professeur GAUTHERON

Sciences de la Nature - Directeur : Professeur L. DAVID

Biodynamique et Psychopédagogie - Directeur : Professeur J. CHANEL

Institut Universitaire de Technologie n° 1 - Directeur :

Professeur L. FEUVRAIS.

Institut Universitaire de Technologie n° 2 - Directeur :

Professeur GALLET, Directeur ENSAM -

Observatoire - Directeur : Professeur J.H. BIGAY

Physique nucléaire - Directeur : Professeur A. SARRAZIN

EXAMINATEURS DE LA THESE :

- Président : Monsieur le Professeur L. REVOL
- Assesseurs : MM. D. GERMAIN
A. JOUVENCEAUX Agrégé
Ch SALMON Agrégé

A LA MEMOIRE DE MON GRAND-PERE.

À MES PARENTS :

*En modeste témoignage de ma profonde
reconnaissance et affection.*

A PHILIPPE.

A TOUS LES MIENS.

A NOTRE PRESIDENT DE THESE :

Monsieur le Professeur Louis REVOL

Il nous a fait le très grand honneur
d'accepter la Présidence de notre
Jury de Thèse.

Qu'il veuille bien trouver en ces lignes
l'expression de notre profond respect et
de notre déférente gratitude.

A NOS JUGES :

Monsieur le Professeur Agrégé A. JOUVENCEAUX.

Nous tenons à lui exprimer notre reconnaissance pour ce sujet qu'il a bien voulu nous confier et pour les précieux conseils qu'il nous a prodigué dans l'élaboration de ce travail.

Nous l'assurons de nos sentiments très respectueux et de notre profonde gratitude.

Monsieur le Professeur GERMAIN.

Il a accepté de nous honorer par sa présence. Qu'il veuille trouver en ces quelques lignes le témoignage de notre profonde reconnaissance et de notre estime.

Monsieur le Professeur Agrégé SALMON.

Nous le remercions pour l'honneur qu'il nous fait en acceptant de venir de Paris pour juger cette Thèse.

Qu'il soit assuré de notre respectueuse reconnaissance.

A NOS MAITRES DE LA FACULTE DE MEDECINE ET DES

HOPITAUX DE LYON.

A NOS MAITRES DU CENTRE HOSPITALIER DE ROANNE.

A TOUS NOS AMIS.

P L A N

- INTRODUCTION
- LA CONCEPTION CLASSIQUE DU SYSTEME ABO
- LES PHENOTYPES A FAIBLES EXCEPTIONNELS
- ESSAI DE CLASSEMENT
- OBSERVATION PERSONNELLE
- DISCUSSION
- CONCLUSIONS
- BIBLIOGRAPHIE

I N T R O D U C T I O N

Depuis la découverte du sous-groupe A3 par FRIEDENREICH de nombreuses variantes rares et faibles du groupe A ont été décrites. Ces variantes témoignent d'une grande hétérogénéité du groupe sanguin A humain. Malgré une relative abondance d'observations peu de revues générales sont apparues dans la littérature, en vue d'une explication d'ensemble des faits observés. Sans doute, le temps n'est-il pas encore venu d'une telle explication. Elle résultera, comme pour le groupe A B O habituel d'une confrontation des données immuno-génétiques et chimiques. Jusque-là, les chimistes n'ont pu préciser en quoi consistent les variations de l'antigène A mises en évidence par les immunologistes. Il est alors seulement possible d'inventorier des types sérologiques inhabituels et d'imaginer à leur origine les mécanismes génétiques que suggère leur transmission familiale. ~~disponibles pour chacun d'eux~~ les hypothèses génétiques ainsi avancées. Du moins peut-on tenir pour certaine la grande complexité de la commande génétique des groupes A B O.

Nous commencerons bien sur ce travail par un rappel de la conception "classique" du système A B O.

Puis nous reverrons les descriptions des diverses variantes "A faibles" dans l'ordre chronologique de leur apparition, en éliminant de cette historique les modifications acquises de l'antigène A au cours des leucoses aiguës.

Il est facile de classer les variantes précédentes en deux types : d'une part celles qui sont dues à un gène A particulier, d'autre part celles qui résultent d'une action indépendante contrariant l'expression d'un gène A normal : ce sont ces dernières qui nous ont retenu.

Nous décrirons ensuite notre observation et nous tenterons de l'intégrer dans une conception génétique générale, en dépit du caractère aventureux d'une telle entreprise.

-ooOoo-

X Si les phénotypes apparaissent multiples, le petit nombre d'exemplaires disponibles pour chacun d'eux rend bien incertaines les hypothèses génétiques ainsi avancées

LA CONCEPTION CLASSIQUE DU SYSTEME ABO

1) LES GROUPES ABO ET LES SOUS-GROUPES DE A.

En 1901 LANDSTEINER a identifié deux agglutinogènes érythrocytaires A et B, et deux agglutinines sériques anti-A et anti-B.

Trois puis bientôt quatre groupes ABO sont alors connus.

En 1910, VON DUNGERN et HIRSZFELD (79) montrent que ces caractères sont héréditaires : ils traduiraient l'action de deux paires de gènes indépendants Aa et Bb : a et b sont des gènes récessifs, tandis que le gène A détermine la présence de l'antigène A sur les hématies, le gène B celle de B ; le groupe O est le résultat du génotype aa/bb.

Dans cette hypothèse des parents AB peuvent donner naissance à des enfants O, ce qu'infirmait les études familiales.

En 1924 BERNSTEIN (45) élabore la théorie de gènes alléliques A, B et O le troisième étant amorphe (silencieux). Le phénotype d'un individu est déterminé par la présence sur un couple de loci homologues d'une paire de chromosomes de deux des trois allèles précédents :

- Le phénotype O correspond au génotype OO.
- Le phénotype A correspond aux génotypes AA, AO ou OA.
- Le phénotype B correspond aux génotypes BB, BO ou OB.
- Le phénotype AB correspond aux génotypes AB ou BA.

Vérifiée par les études familiales, cette théorie l'est aussi mathématiquement :

Si on appelle A la fréquence du phénotype A dans une population donnée, p la fréquence du gène A et r celle du gène O, on a :

$$A = p^2 + 2 pr \quad (1)$$

De même si on appelle B la fréquence du phénotype B et q celle du gène B

$$B = q^2 + 2 qr \quad (2)$$

$$AB = 2 pq \quad (3)$$

Et si on appelle O la fréquence du phénotype O :

$$O = r^2 \quad (4)$$

D'autre part, $p + q + r = 100 \% = 1$ (5)

On dispose alors d'un ensemble de cinq équations pour rechercher les trois inconnues p, q, r. On peut par exemple résoudre le système à l'aide des trois ou quatre premières équations et se servir de la cinquième comme d'une équation de condition : la somme des valeurs trouvées pour q, p, r est toujours voisine de 1 si l'échantillon de population est suffisamment grand et homogène, et si n'y a pas d'erreur de détermination des groupes.

Dès 1911, VON DUNGERN et HIRSZFELD (80) ont montré que les sujets de groupe A pouvaient être séparés en deux sous-groupes :
80 % d'entre eux ont leurs globules rouges plus fortement agglutinés par les anticorps anti-A ; ils sont A1.
20 % ont leurs globules rouges plus faiblement agglutinés par les mêmes sérums anti-A ; ils sont A2.

Ces deux sous-groupes sont bien individualisés par FRIEDENREICH et ZACHO (22) en 1931.

Un sérum anti-A d'un sujet B ou O absorbé par des hématies A2 perd son pouvoir agglutinant pour ces hématies alors ^{qu'il est} actif sur des globules A1. Le même sérum absorbé sur des hématies A1 perd toute activité. Le sérum anti-A contient donc au départ un anticorps anti-A actif sur les seuls globules A1. Il devient spécifiquement anti-A1. Il est possible de montrer la transmission génétique des deux sous-groupes, chacun par son allèle correspondant A1 ou A2.

En 1936, FRIEDENREICH (23) observe une variante de A plus faible que A2 dans six familles. Il en démontre le caractère héréditaire et nomme A3 le nouveau phénotype. Les globules rouges A3 sont caractérisés par l'aspect particulier de leur agglutination par les sérums anti-A. C'est celui d'une double population globulaire : une partie des hématies sont agglutinées, une partie des hématies restent libres, mais si on reprend ces dernières dans un sérum anti-A, on obtient à nouveau un aspect de double population.

La fréquence de l'agglutinogène A3 est de l'ordre de 1/2000. Là encore la commande génétique est un allèle sur le couple de loci ABO, l'allèle A3 : la transmission est mendélienne, encore que l'action du gène A3 disparaisse quand il est couplé avec le gène A1, ou avec le gène A2, qui produisent plus d'antigène que lui sur l'hématie (de même que l'action de A2 est masquée par celle de A1).

Au locus ABO, le gène O est amorphe, c'est-à-dire qu'il ne fait rien apparaître de décelable sur l'hématie, rien qui soit spécifiquement son produit, même lorsqu'il se trouve à l'état homozygote (en double dose) sur les chromosomes. Il existe des réactifs d'origine animale (sérum d'anguille) ou végétale (extraits d'un ajonc, l'ulex europeus) qui agglutinent préférentiellement les hématies de groupe O, plus faiblement celle de groupe A2 et plus faiblement encore les globules rouges B, A1 et A1 B. Ces réactifs (anti-H) reconnaissent la substance H, qui n'est nullement un produit du gène O, mais le précurseur des substances A et B comme l'ont remarquablement montré WATKINS et MORGAN (55). Il est normal

que ce substrat persiste sur l'hématie en quantité inversement proportionnelle à la quantité d'antigène A ou (et) B formées.

2) LE SYSTEME SECRETEUR :

On connaît depuis 1926 l'existence d'antigène soluble A, B ou H dans la salive et autres liquides de sécrétion de 80 % des individus dits sécréteurs.

On trouve dans la salive des sujets sécréteurs de groupe A des substances hydrosolubles A et H, elles sont B et H chez les sécréteurs de groupe B, A, B et H chez les sécréteurs de groupe AB, uniquement H chez les sécréteurs de groupe O.

Le caractère sécréteur est un caractère héréditaire mendélien ^{indépendant} ~~important~~ des groupes A B O : une paire de chromosomes différente de celle qui porte les gènes A B O accueille les allèles Se (commandant le caractère sécréteur) ou se (amorphe).

Les sujets non sécréteurs sont se se ; les sujets sécréteurs sont Se Se ou Se se.

3) LES RAPPORTS AVEC LE SYSTEME LEWIS

Les phénotypes LEWIS sont en relation avec le caractère sécréteur. Les substances LEWIS sont avant tout des substances hydrosolubles présentes dans les humeurs et sécrétions. Lorsqu'elles sont abondantes dans le plasma elles se fixent sur les hématies, constituant ainsi les phénotypes LEWIS érythrocytaires.

Un antigène présent sur les hématies se retrouve donc obligatoirement dans la salive, mais l'inverse n'est pas juste : il peut y avoir discordance entre les phénotypes salivaires et érythrocytaires. 94 % des sujets ont une substance LEWIS Le(a) dans la salive, 22 % seulement l'ont sur leurs globules rouges.

Les sujets dont le phénotype salivaire est Le(a+ b+) ont pour phénotype érythrocytaire Le (a - b+) : seule la substance Le(b) est en quantité suffisante dans le plasma pour se fixer sur les hématies. Ces sujets sont tous sécréteurs de substances ABH. Ils possèdent à la fois le gène LEWIS Le qui produit la substance Lea, et le gène sécréteur Se qui transforme la plus grande partie de la substance Lea en substance Leb.

Les sujets, de phénotype salivaire Le(a+ b-) sont également Le(a+ b-) sur leurs globules rouges. Ils sont non sécréteurs de substances ABH. Ils possèdent le gène Le, non le gène Se. Les sujets Le(a- b-) sur leurs hématies comme dans la salive sont ou ne sont pas sécréteurs. Ils sont le/le et peuvent avoir ou ne pas avoir le gène Se.

4) LE PHENOTYPE BOMBAY ET LA SYNTHÈSE DES SUBSTANCES ABH ET LEWIS :

C'est grâce à l'étude du groupe BOMBAY que l'on peut imaginer le rôle des systèmes Hh, ABO, Sese, Le le dans la synthèse des substances de groupe. En 1952 BHENDE et ses Coll. (8) décrivent pour la première fois ce phénotype chez trois sujets. Il est caractérisé par :

- . sur les hématies l'absence d'antigène ABou H
- . dans la salive l'absence de substances sécrétées
- . dans le sérum un anti A, anti B et un anti H agglutinant les hématies des sujets O.

En 1955 LEVINE et Coll. (46) publient trois nouveaux cas. Il s'agit de trois soeurs dont les parents sont cousins germains. L'étude familiale montre que l'une d'elles a transmis à ses enfants les gènes B et Se qu'elle-même n'a pu exprimer.

Les auteurs expliquent ce fait par la présence chez cette femme d'un gène rare supprimeur x qui à l'état homozygote inhiberait l'action des gènes B et Se.

x est considéré comme l'allèle d'un gène X très répandu, qui serait donc nécessaire à l'expression des gènes B et Se.

En 1961, ALOYSIA et ses Coll. (1) décrivent des phénotypes BOMBAY avec suppression de l'action des gènes A1 et A2, sous l'étiquette O_{h}^{A1} et O_{h}^{A2} : les appellations H et h remplacent X et x.

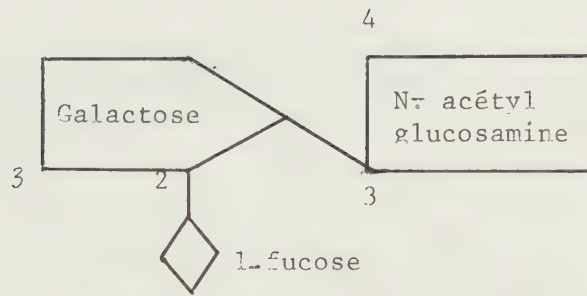
D'autres observations des groupes BOMBAY sont rapportées par HAKIM et Coll. (31), AUST et ses Coll. (2) et par LANSET, ROPARTZ, ROUSSEAU, GUERBET et SALMON en 1966 (44).

La conception actuelle de la synthèse des substances de groupe A B H s'appuie sur ces faits ainsi que sur les données biochimiques fournies par les expériences de dégradations enzymatiques de ces substances isolées de l'érythrocyte.

Cette conception est étudiée pour sa plus grande part à CEPELLINI (13) et à WATKINS et MORGAN (82).

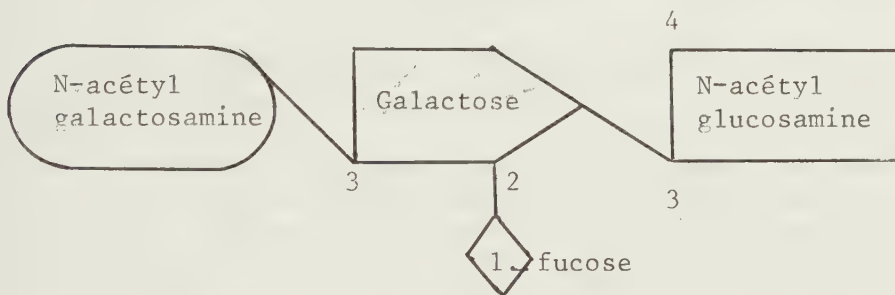
Le gène H ou X agit sur un mucopolysaccharide de base (de spécificité pneumocoque XIV) pour induire la synthèse de la substance H.

La spécificité pneumocoque XIV correspond à un disaccharide galactose-N-acétyl glucosamine et le gène H agit en branchant sur le carbone 2 du galactose un 1-fucose :

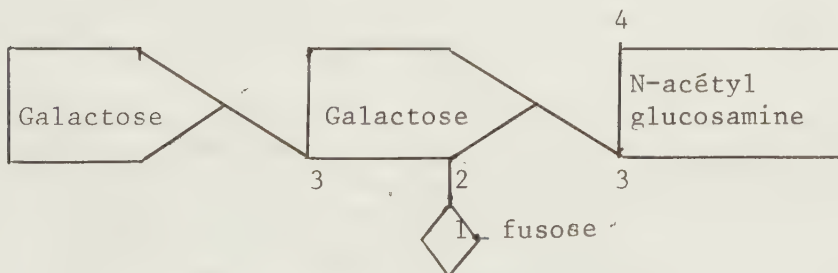


La substance H sert à son tour de substrat de base pour l'action ^{des gènes} ABO :

Le gène A ajoute une acétyl ^{galactose} glucosamine sur le carbone 3 du galactose.

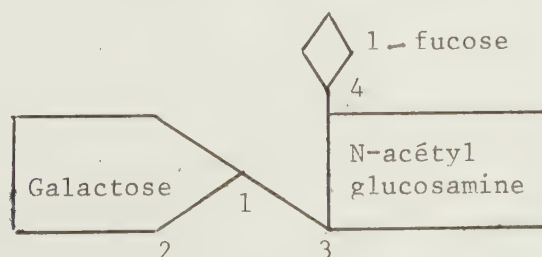


Le gène B ajoute lui à la substance H une molécule de galactose sur le carbone 3 du galactose.

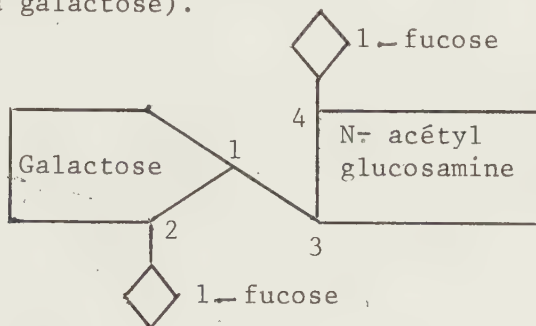


Le gène O est amorphe.

Le mécanisme de synthèse des antigènes hydrosolubles sécrétés dans la salive est plus complexe et fait intervenir les systèmes Lele et Sese : le gène Le branche lui aussi un 1 fucose sur le groupement de spécificité pneumocoque XIV, mais cette fois sur le carbone 4 de la N acétyl glucosamine faisant ainsi apparaître la substance Lea.



Si le gène Se est présent dans le génotype du sujet, le gène H est alors actif au niveau de la cellule muqueuse et il y a apparition de substance Le^{bH} qui comporte deux groupements 1 fucose (en C4 de la N-acétyl glucosamine et en C2 du galactose).



Sur cette substance Le^{bH}, les gènes A et B édifient les spécificités correspondantes A et B.

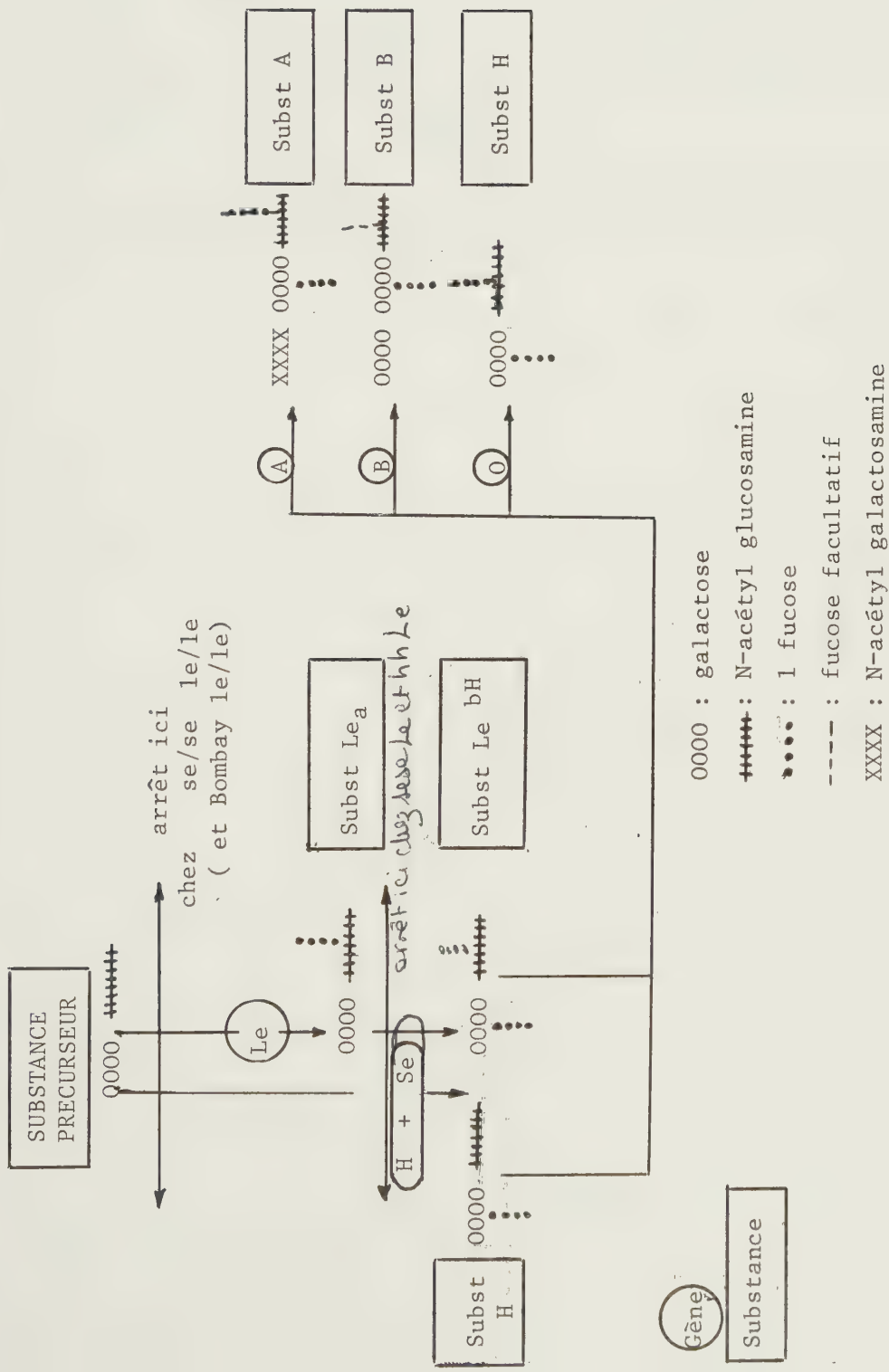
Si le sujet est lele, mais SeSe ou ~~Se~~se, la synthèse se fait sans passer par les étapes des substances Le a et Le bH : la substance H est édiflée par le gène H directement à partir de la spécificité pneumocoque XIV.

Les sujets BOMBAY Oh Lele ou Oh LeLe sont tous de phénotype érythrocytaire Le (a+ b-). En l'absence du gène H, la synthèse de la substance Le^b est impossible.

En 1963 GILES, MOURANT et ATABUDDIN (28) décrivent les cas attendus d'un sujet BOMBAY Le(a-) : Oh lele.

BHATIA (7) cite aussi un tel cas en 1966. Et en 1969 PRETTY, TALIANO, FISET, BARIBEAU et GUEVIN (56) rapportent deux nouveaux cas semblables. En 1969 YUNIS, SVARDAL et BRIDGES (88) publient une étude du phénotype BOMBAY dans une famille indienne. La mère est hh et le père Hh, cinq des enfants sont hh.

Pour rendre compte de l'excès des Le(a+) chez les phénotypes Oh
 Les auteurs proposent une ^{complémentaire} nouvelle explication génétique du BOMBAY : le gène Le proviendrait à l'origine d'une duplication du gène H ; les loci H et Le seraient adjacents et en linkage ; un crossing-over homologue mais inégal entre eux entraînerait une délétion du gène H ou du gène Le sur l'un des chromosomes résultants.



5) LE GENE ABO EST EN FAIT UN CISTRON :

Le chromosome cis-AB.

Le gène conçu au départ comme une unité fonctionnelle, une unité de mutation de recombinaison donc de structure ponctuelle, s'est révélé être en réalité de structure linéaire. Le gène demeure une unité fonctionnelle, mais des mutations et des recombinaisons intra-géniques peuvent se produire. Par recombinaison entre les gènes A et B peut s'expliquer la survenue du chromosome dit cis-AB (BOETTCHER (10)).

Un sujet porteur d'un chromosome cis-AB peut donc être issu d'un parent authentiquement O. Quelques cas de cis-AB ont été décrits par SEYFRIED et Coll. (69), par YAMAGUCHI et Coll. (86) et par SALMON, REVIRON et JACQUET (67).

-ooOoo-

LES PHENOTYPES A FAIBLE EXCEPTIONNELS

Les différents phénotypes A faible sont ici présentés dans l'ordre chronologique de leur première description.

1) LE(S) PHENOTYPE(S) Ax :

Il est décrit pour la première fois par FISHER et HAHN (21) en 1935 sous cette appellation.

En 1940, HIRSZFELD et AMZEL (32) décrivent deux exemples voisins sous le nom de A4.

Ils proposent une classification :

- en A3 pour les variantes identiques à celle de FRIEDENREICH (23). Les hématies sont agglutinables par les sérums anti-A et leur agglutinabilité partielle est un peu plus faible que celle des hématies A2 B.

- en A4 : les globules rouges sont agglutinables par des sérums immuns anti-A ou anti-A+B. L'agglutinabilité de ces hématies est environ quatre à huit fois plus faible que celle des hématies A2.

Il n'y a pas d'anti-A1 dans le sérum de ces sujets. Ce groupe peut passer pour un groupe O avec défaut d'anti-A. Les deux cas observés personnellement par les auteurs étaient de ce type.

- en A5 : l'antigène A est tellement faible sur les hématies que celles-ci ne sont plus agglutinées par les sérums anti-A et n'absorbent plus ces sérums. Les sujets A5 ont dans leur sérum un anticorps anti-A actif à froid seulement. Le A5 correspondait au phénotype décrit par FISHER et HAHN.

Mais en 1942, GAMMELGAARD (24) décrit sous le terme de Ax un phénotype très différent : il trouve en effet sur les hématies de son propositus un antigène A faible mais pas d'antigène H, tandis que les antigènes A et H sont présents dans la salive, (ceci est la caractéristique du phénotype maintenant appelé Am).

En 1952, DUNSFORD (17) décrit un sang de groupe A plus faible que A3. La même année, GROVE-RASMUSSEN et ses coll. (30) rapportent une nouvelle variante qu'ils nomment A6.

En 1954, VAN-LOGHEM et VAN DER HART (75), puis en 1955 BECKERS et ses collaborateurs (3) rapportent la survenue de sujets A4 parmi les enfants de parents O.

En 1955, ENGELFRIED (20) signale de nouveau un sang A_o. Des exemples de cette variante sont décrits également par ELLIS et CAWLEY (19) en 1957 et 1958.

En 1957, RACE (58) propose dans un éditorial de Vox Sanguinis de regrouper les différentes variantes A4, A5, A_o, A_z, A_x sous le terme de A_x, initialement employé par FISHER et HAHN.

C'est également en 1957 que CAHAN et ses Coll. (11) et (12) décrivent une famille où l'on trouve le caractère A_x transmis d'un grand-père à sa petite fille, par l'intermédiaire d'un père A2B.

En 1958, GLOVES et WALFORD (29) présentent deux exemples de A_x. Ils pensent que les sous-groupes A5, A6, A_z diffèrent du A_x alors que ceux décrits comme A4 et A_o satisfont à ses critères sérologiques.

En 1960 : JAKOBOWICZ et Coll. (39) observent un nouvel exemple de A_x.

En 1964, VOS (81) rapporte cinq exemples de A_x :

- Les hématies de ces sujets sont agglutinées par soixante quatre sur quatre vingt sérums anti-A+B à la température du laboratoire et dans les mêmes conditions par deux sur cinquante sérums anti-A de sujets B. Après contact avec un anti-A on peut éluer un anti-A de ces globules A_x.

- dans le sérum : présence d'anticorps anti-A, anti-A2 et anti-B.

- dans la salive : ces sujets sont tous sécréteurs de substance H mais seulement d'une très faible quantité de substance A.

En 1965, Ch. SALMON, D. SALMON, et REVIRON (66) étudient les phénotypes décrits sous les termes de A_x, A4, A5, A6, A_z, A_o et concluent que l'expression du phénotype A_x est variable et que :

- les hématies A_x sont agglutinables beaucoup plus fortement ~~que~~ ^{par} les anti-A de sérums O que de sérums B mais l'agglutinabilité reste inférieure à celle des hématies A₃ et donc A2.

- dans la salive des sujets sécréteurs il n'y a pas de substance A hydrosoluble mais de la substance H.

- un anti-A est présent dans le sérum.

- l'anti-B présente des propriétés thermodynamiques autonomes qui le distinguent des anti-B des sujets A1, A2, O.

Les auteurs décrivent huit nouvelles familles dans lesquelles apparaît le caractère Ax, et par ailleurs quatre cas isolés. Ils concluent de cette étude que le caractère Ax peut être expliqué simplement, par l'action d'un allèle rare au locus A B O.

Ils expliquent la transmission du phénotype Ax par un sujet A2B en admettant que la présence du gène B renforce l'expression de Ax en A2.

~~En présence d'un gène A ou B normal Ax n'est pas décelable.~~

Il est plus difficile d'interpréter la survenue d'enfants Ax chez des parents O. Les auteurs pourtant notent que les sérums des mères et des enfants classés O dans ces familles ont un titre d'anti-A inférieur au titre de leur anti-B et que l'on pourrait peut-être considérer ces sujets comme des Ax dont l'agglutinabilité serait nulle dans ces conditions utilisées.

2) LE PHENOTYPE Am :

En 1956, WIENER et GORDON (85) observent une nouvelle variante de A chez une malade souffrant d'un rétrécissement mitral et d'une leucémie myéloïde chronique.

Après plusieurs réactions sévères à un traitement transfusionnel, une étude approfondie de son groupe sanguin est faite :

- les globules rouges paraissent O, ils ne sont agglutinés ni par des sérums anti-A immuns d'origine humaine, ni par des sérums anti-A de lapins ni par des sérums anti-A+B.

- son sérum agglutine les hématies B mais non les globules rouges A. Ce défaut d'anti-A n'est pas dû à une hypogammaglobulinémie.

- il y a dans sa salive un antigène A hydrosoluble. Ces caractéristiques rappelant celles du sang de certains singes, les auteurs nomment cette variante Am(Monkey).

L'année suivante en 1957 WEINER et ses Coll. (83) décrivent deux exemples analogues : un Am et un AmB dans deux familles différentes.

Le premier est un donneur de sang.

- ses hématies au premier abord paraissent O
- mais son sérum manque d'anti-A
- et sa salive contient des antigènes hydrosolubles A et H.

Le deuxième cas est dépisté chez une femme lors d'un examen prénatal.

- les hématies de cette femme paraissent B, mais son sérum manque d'anti-A et sa salive contient des substances A, B et H.

L'antigène H n'est pas modifié sur les globules rouges de ces deux sujets, non plus que l'antigène B sur les hématies AmB.

L'épreuve d'absorption est négative dans le cas du AmB, mais elle est positive avec les globules rouges Am, et un anti-A est retrouvé dans l'éluat.

L'étude familiale des deux propositi^o montrent que le génotype du premier est A10 et celui du deuxième A1B.

WEINER et ses Coll. pensent que l'expression érythrocytaire du gène A est sous la dépendance d'un couple d'allèle Y_Y , le gène rare récessif y serait suppressif en double dose. L'expression salivaire de A ne serait-elle, que très légèrement influencée. Ils changent la signification de Am en A modifié.

La même année DODD et GILBEY (16) publient une observation très proche des précédentes.

Leur propositus est une femme découverte lors d'un examen prénatal. Ses hématies paraissent appartenir au groupe O. L'antigène A n'est détecté que par des anti-A immuns d'origine humaine et par 7 sur 42 sérums anti A+B.

Les anti-H d'origine animale de boeuf ou de lapin donnent des réactions fortement positives.

- dans le sérum il n'y a pas d'anti-A, il n'y a pas non plus d'anti-A1 ni à 4° ni à 20° ni à 37°.
- la salive du propositus contient des substances H et A.

JUNQUEIRA, GARANGAU et WISHART (41) rapportent également un exemple de Am B chez un donneur de sang :

- l'antigène A est à peine décelable sur les hématies
- mais le sérum appartient au groupe AB et un défaut d'anti-A par hypogammaglobulinémie est exclue.
- le propositus est sécréteur et dans sa salive une substance A hydrosoluble peut-être mise en évidence.

Toujours cette même année 1957, VAN LOGHEM et Coll. (76) publient deux observations. L'une porte sur un malade atteint de leucémie myéloblastique, groupé A normal antérieurement et présentant sur ces hématies un affaiblissement de l'antigène A.

La deuxième est celle d'un donneur de sang en bonne santé chez lequel les auteurs trouvent les mêmes anomalies que dans le premier cas :

- l'agglutinabilité des hématies avec 13 anti-A est partielle, très faible, légèrement meilleure avec 50 anti-A+B.
- dans le sérum il y a un anti-B mais pas d'anti-A.
- ce sujet est sécréteur et dans la salive une substance A est mise en évidence par des tests d'inhibition.

Les tests d'absorption-élution confirment la présence de l'antigène A sur les globules rouges.

Les auteurs proposent de désigner ces deux cas par le terme de A_g .

S'il s'agit probablement dans le premier cas d'une modification par le processus leucémique, le deuxième présente les caractéristiques du A_m .

En 1958, SALMON, BORIN et ANDRE (64) observent le phénotype A_m dans deux générations, chez cinq membres d'une même famille.

SALMON et ses Coll. expliquent ici sa survenue par un allèle de A ayant perdu son action érythrocytaire, mais conservé son action salivaire. De même KINDLER (42) en 1958 également trouve quatre fois le phénotype A_m dans une même famille.

En 1964, SALMON, REVIRON et LIBERGE (65) observent de nouveau trois fois la variante A_m dans deux générations successives d'une même famille. Là encore, les faits sont expliquables par l'existence au locus A B O d'un allèle rare responsable du groupe A_m .

Il faut donc admettre que le phénotype A_m constitue l'aspect commun (encore que présentant certaines nuances) de deux phénomènes génétiques différents : tantôt, il traduit l'action suppressive qu'exerce au niveau de l'érythrocyte sur un gène A normal la combinaison exceptionnelle et indépendante y/y (A_m 1er type) ; tantôt, il est l'expression d'un allèle de A qui serait dépourvu d'un "constituant cellulaire", habituel mais hypothétique (A_m 2ème type ou "mendélien").

En 1966 HRUBISKO et ses Coll. (33 et 34) étudient 61 exemples de A_m ou $A_m B$:

Ils notent que la réactivité des hématies A_m avec un sérum anti-A est influencée par la quantité d'agglutinines 19 S (gamma M) contenue dans ce sérum, il s'agirait peut-être non d'un antigène faible, mais plutôt d'une forme "incomplète" d'antigène.

Signalons que la variante B_m analogue du phénotype A_m a été décrite en 1956 et 1957 par DUNSFORD, STACEY et YOKOYAMA (87) ainsi que par LIOTTA RUSSO et GANDINI (50) en 1961.

3) LA VARIANTE A_{end} 1958 :

Cette variante est décrite pour la première fois en 1958 par WEINER, SANGER et RACE (84) comme une forme faible de l'antigène A. Elle ne semble correspondre à aucun sous-groupe de A connu alors :

- les hématies ont une agglutinabilité par les anti-A et les anti-A+B partielle comme les hématies A3 mais très faibles.
- dans le sérum il y a un anti-B, pas d'anti-A. *en général.*
- dans la salive on trouve une substance H mais pas de substance A.

Par élution après contact avec les anti-A ou anti-A+B on obtient un anti-A mais moins que s'il s'agit d'hématies A3 ou Am.

Enfin ces hématies sont agglutinées par un anti-H comme les hématies A2 ou O.

La variante est retrouvée à la fois chez la proposita et chez ses deux enfants.

En 1961, MOORE, NEWSTEAD et Joanne JOHNSON (54) trouve un sang semblable chez un homme jeune en bonne santé. L'étude familiale est impossible car ce sujet a été adopté très rapidement après sa naissance.

- les hématies sont très faiblement agglutinées par les anti-A avec une technique de centrifugation et après une heure d'incubation à 20°, la lecture au microscope montre quelques rares amas de 10 à 12 hématies au milieu de globules libres. Les anti-A utilisés proviennent de donneurs immunisés. Avec des sérums anti-A+B les réactions ne sont pas beaucoup plus fortes. Il n'y a pas de réaction avec un anti-A₁ de dolichos biflorus. Avec un anti-H d'ulex Europeus les résultats obtenus sont les mêmes que pour les hématies O.

- il est possible d'éluer un anti-A à partir de ces hématies.

- dans le sérum il y a un anti-B et un anti-A₁, plus actif à 4° qu'à 20°.

- dans la salive : il y a une substance H en même quantité que chez les sujets O sécréteurs. Mais la substance A ne peut être mise en évidence.

Peu après MOORE, NEWSTEAD et Anne MARSON (53) découvrent un nouvel exemple de ce phénotype. Le propositus est un donneur de sang en bonne santé. Sa soeur et son fils aîné possèdent sur leurs hématies un antigène A qui a les mêmes caractéristiques.

- Pour le test d'agglutination les auteurs utilisent les mêmes sérums anti-A et anti-A+B que dans l'observation précédente. On observe de petits amas de cellules agglutinées parmi des hématies libres. Les réactions sont un peu plus fortes avec des sérums anti-A+B mais les hématies libres sont encore prédominantes.

Les réactions ne sont pas identiques chez les trois membres de cette famille. Les globules rouges du fils du propositus donnent de très faibles réactions, ce qui est dû peut-être à son jeune âge. Les hématies du propositus et de sa soeur contiennent autant d'antigène H que des hématies O.

Les épreuves d'absorption sont pratiquement négatives mais on peut éluer de ces hématies un anti-A.

- dans le sérum : il y a anti-B et un très faible anti-A₁.

- dans la salive : il y a un antigène H hydrosoluble mais pas de substance A.

STURGEON, MOORE et WEINER (73) nomment cette variante A^{end} d'après le nom du propositus du 1er rapport de WEINER et Coll.

Elle est caractérisée par :

- une absence d'agglutination par les anti-A normaux et une faible agglutination avec des anti-A immuns si on utilise une technique de sédimentation.

Mais avec une technique de centrifugation on obtient une agglutination faible par la majorité des anti-A et des anti-A+B.

- les éluats ont une spécificité anti-A
- dans la salive la substance H est sécrétée mais non la substance A.

Récemment GERBAL et Coll. (26) ont présenté les résultats obtenus sur 24 échantillons de A^{end} appartenant à 9 familles : l'agglutination sur plaque par les sérums anti-A ou anti-A+B est caractéristique par la lenteur de son apparition et l'image d'une double population. Cette agglutination n'est pas retrouvée en microtubes pour certains A^{end} dont par ailleurs le pourcentage d'agglutinabilité par le sérum anti-A n'est que de 5 % (au lieu de 9 à 15 %) et dont le score des éluats est également plus faible que dans l'autre groupe. Dans tous les cas la transmission est mendélienne.

4) LE PHENOTYPE Ah 1961 :

La variante Ah, proche du phénotype BOMBAY, est décrite en 1961 par LEVINE, UHLIR et WHITE (47). Cette variante est découverte chez une infirmière de 25 ans en bonne santé.

- Les hématies du propositus ne sont agglutinées que par des sérums anti-A puissants. On peut en éluer un anti-A après contact avec un sérum anti-A quelconque. L'antigène H paraît absent de ces hématies : elles ne sont agglutinées par aucun anti-H. Elles sont Le (a+).

- Le sérum du propositus contient un anti-A₁, un anti-B et un anti-H. Un anti-A ne peut être mis en évidence et l'agglutination des hématies A₂ par ce sérum est probablement due à l'anti-H.

- Dans la salive : on trouve une substance Lea mais ni substance A, ni substance H.

Le père et la mère du propositus ont des phénotypes ABO normaux, respectivement B et A₁.

A cause de la ressemblance de ce phénotype anormal avec le phénotype BOMBAY Oh, les auteurs le désigne par le terme de Ah et interprètent ces faits par l'existence d'une série polyalléliques X₁ X₂..... x au locus X.

GUERBET et SALTON.

LANSET, ROPARTZ ~~et~~ ROUSSEAU (44) donnent la même explication à propos des individus BOMBAY chez lesquels ils ont pu mettre en évidence de très faibles quantités de substance A ou B sur les hématies.

Le génotype du Ah peut alors être représenté par X2 X2 ou X2 x. X2 serait moins fréquent que x. Sur son action, seulement une faible quantité de substrat serait transformée en substance H, laquelle serait totalement utilisée pour l'édification d'un antigène A faible.

BHATIA (6) étudie le phénotype du propositus de LEVINE. Il trouve sur les globules rouges de cette femme, une substance H en quantité très faible, inférieure à celle possédée par des hématies A1 B normales. Il obtient des réactions d'absorption-élution positives avec l'anti-H immun d'un sujet BOMBAY.

En 1967, Lyndal MOLTHAN (52) découvre un deuxième exemple de Ah chez un homme de 20 ans en bonne santé, d'origine caucasienne.

- L'antigène A des hématies est analogue à un antigène Ax.
- Le sérum contient un anti-A1, un anti-B et un anti-H.

L'étude de onze membres de la proche famille du propositus montrent que l'un de ces frères est lui aussi Ah.

En 1968, VOAQ, STAPLETON et BOWLEY (77) décrivent une nouvelle variante de Ah A2h^{A1} chez deux soeurs dans une famille anglaise.

- Les deux sujets possèdent sur leurs hématies un antigène A de type A2 ainsi qu'un antigène Lea mais pas de substance H.
- dans leur sérum il y a un anti-B normal et un anti-H actif à 4°
- dans la salive, comme le faisait attendre le phénotype LEWIS érythrocytaire Le(a+b-) il n'y a pas de substance sécrétée, mise à part Lea.

L'étude familiale montre que le gène ABO transmis à ces deux soeurs est A1. Les auteurs proposent ~~trois exemplaires~~ trois explications possibles de l'absence de l'antigène H sur ces hématies :

- toute la substance H formée serait transformée en antigène A.
- des gènes H et ABO pourraient agir indépendamment sur le substrat précurseur.
- La substance H serait restée incomplètement développée à un stade immature.

En 1970, GERARD et Coll. (26) ont rapporté un phénotype Ah dont les hématies n'étaient agglutinées que par certains anti-A, mais fortement par les sérums anti-A+B ; le sérum contenait un anti-B, un anti-H et un anti-A1. La proposita était Le (a+b-) donc non sécrétrice, comme dans les cas précédents.

En parallèle avec le Ah, on peut signaler une variante Bh publiée récemment en 1969 par BERANOVA, PRODANOV, HRUBISKO et SMALIK (4).

- Le propositus présente sur les hématies un antigène B faible analogue à Bx et un antigène Lea, alors que la substance H est absente.

- Ce sujet n'est pas sécréteur, ni de B, ni de H.

- On trouve dans son sérum un anti-A, un anti-B faible et un anti-H.

L'étude permet de supposer que le génotype du propositus est BO ; mais ne permet pas de savoir s'il est Sese ou sese.

Les auteurs pensent que la synthèse d'antigène H est dépendante de l'un des allèles de la série H1 H2 H3.....h. Ils désignent l'allèle présent chez le propositus par Hx, car il a seulement permis l'édification d'un antigène de l'ordre de Bx.

En 1970, un autre phénotype Bh est décrit par Huy KINTHARA (38) dans sa thèse, chez une jeune femme qui posa un problème transfusionnel à l'occasion d'une grossesse gémellaire.

Cette femme semble appartenir au groupe B mais ses hématies sont dépourvues de substance H.

Elle possède dans son sérum un anti-A hémolysant et un anti-H.

Elle n'est pas sécrétrice.

5) LE PHENOTYPE A el 1964 :

Cette variante est décrite en 1964 par REED et MOORE (60) chez un donneur de sang de 60 ans d'origine italienne.

- Les hématies de cet homme ne sont agglutinées par aucun anti-A, ni anti-B, ni anti-A+B même immuns, ni par les anti-A1.

Mais un éluat de spécificité A faible peut être obtenu après contact avec des anti-A et des anti-A+B puissants.

L'activité H de ces globules est à peu près celle des globules rouges O.

- Dans la salive, la substance H est sécrétée mais non la substance A.

Une soeur du propositus présente le même phénotype.

Cette variante semble être de transmission mendélienne : elle a été trouvée dans une famille allemande à la fois chez la mère et son fils.

STURGEON, MOORE et WEINER (73) la désigne par le terme de Ael, car seuls les tests d'éluat permettent de détecter l'antigène A.

La même année SOLOMON et STURGEON (70) publient l'étude d'une famille dans laquelle le phénotype Ael est retrouvé cinq fois dans trois générations successives :

La proposita est d'origine caucasienne. Elle semblait appartenir au groupe O mais un anticorps anti-A manquait dans sérum. Après une étude

approfondie, son sang est alors identifié comme Ael. L'antigène A est mis en évidence sur les hématies par les tests d'absorption quantitative et d'élution. Les éluats obtenus sont actifs sur des hématies A1 et A2 surtout si celles-ci sont traitées aux enzymes.

- L'antigène H est présent en quantité équivalente à celle trouvée sur les hématies des sujets O de cette famille.

- La substance H est seule sécrétée dans la salive.

En 1970, LANSET, LIBERGE, GERBAL, ROPARTZ et SALMON (45) décrivent deux familles dans lesquelles le phénotype Ael est retrouvé plusieurs fois dans deux générations successives.

Les auteurs comparent les résultats obtenus pour les cinq échantillons Ael étudiés avec les autres phénotypes A faibles : Am, Aend, Ax, Az.

- Les hématies Ael ne sont agglutinées par aucun anti-A qu'il soit d'origine végétale, humaine ou animale. Elles sont normalement agglutinées par les anti-H d'anguille ou d'ulex.

L'antigène A est mis en évidence par fixation-élution : les titres obtenus sur les éluats sont inférieurs à ceux obtenus pour les Aend, mais comparables à ceux des plus faibles éluats des Am mendéliens.

Les études quantitatives avec l'anti-A d'hélix et l'anti-H d'ulex confirment que la substance H est normale, mais qu'il n'y a pas d'antigène A décelable par agglutination.

- Dans le sérum il existe un anti-A1 actif à 37° et à 22°, un anti-A à 4° chez un des sujets étudiés, et un anti-B normal.

- Dans la salive : il y a une substance H en quantité pratiquement identique à celle trouvée chez des sujets O sécréteurs ou chez d'autres phénotypes A faibles (14 échantillons de Aend et 12 échantillons de Am). Il a été impossible de mettre en évidence une substance A hydrosoluble. Les auteurs concluent qu'il s'agit d'un allèle rare au locus A B O à transmission mendélienne. La présence d'un anti-A1 dans le sérum est inconstante mais dans un des cas étudiés il existe un anti-A actif à 4°. Il peut donc être très difficile de distinguer un phénotype Ael d'un phénotype O.

6) LE PHENOTYPE A_m^h 1965 :

En 1965, SOLOMON, WAGGONER et LEYSHON (71) publient l'observation de trois cas de cette nouvelle variante chez trois frères dans une famille d'indiens Catawba. Il faut noter que les parents sont cousins au second degré.

Les deux frères aînés appartiennent au groupe $A(A_m^h)$, le plus jeune au groupe $O(O_m^h)$.

- Les hématies, mises à part celles du plus jeune frère, possèdent un antigène A analogue à Ax. Elles sont dans les trois cas dépourvues d'antigène H.

- Le sérum des deux aînés contient un anti-B et un anti-H actif à 4° seulement.

Le sérum du plus jeune contient un anti-A, un anti-B et un anti-H de titre très bas et actif seulement à 4°. Ces anti-H ne sont pas une caractéristique des groupes O^h et A^h . De tels anticorps anti-H froids sont présents dans le sérum de la plupart des sujets quelque soit leur groupe A B O, sécréteurs ou non sécréteurs.

- Ces trois frères sont sécréteurs et malgré l'absence de la substance H sur les globules rouges, il y a dans leur salive un antigène H hydrosoluble. La salive des deux aînés contient de plus une substance A. Ces substances sont sécrétées en quantité normale.

SOLOMON et Coll. retiennent l'hypothèse d'un gène supprimeur récessif actif en double dose. Ce gène inhiberait l'expression érythrocytaire des antigènes A B H.

Ils considèrent ce gène comme probablement non lié au locus ABO, mais ils ne peuvent dire s'il est lié au locus Hh ou si c'est un allèle de H ; et s'il n'est pas lié à H, s'il s'agit d'un nouvel allèle au locus Yy ou s'il faut imaginer un autre locus Zz.

L'année suivante, en 1966 HRUBISKO et O. MERGANCOVA (35) publient l'étude d'une famille dans laquelle cette nouvelle variante est retrouvée quatre fois, dans deux générations successives.

Deux membres de cette famille ont un groupe A atypique, les deux autres un groupe O atypiques.

- Les hématies ne sont agglutinées ni par des sérums anti-A1, ni anti-B, ni anti-H.

Mais les hématies des deux sujets A1m absorbent un anti-A comme des hématies A2 ; et les hématies des quatre sujets absorbent un sérum anti-H comme les globules rouges A1.

- Dans le sérum des sujets A1m il y a ni anti-A ni anti-H, mais un anti-B. Dans le sérum des sujets O1m il y a un anti-B, un anti-A, pas d'anti-H.

- Dans la salive l'antigène H est présent en quantité normale et l'antigène A également chez les deux sujets A1m.

L'étude de cette famille révèle une modification héréditaire de l'antigène H, qui est appelée Hm par analogie à Am. L'antigène H est considérablement réduit sur les globules rouges ; avec le groupe A cela provoque un développement incomplet de l'antigène A.

Un fait est troublant dans cette étude familiale : les auteurs ^{constatent} ~~considèrent~~ que la modification de l'antigène H se transmet sur le mode dominant. Ils prennent en considération l'hypothèse de SOLOMON et ses Coll. ; mais ils éliminent la possibilité d'un allèle de H Hm. En effet Hm pour se manifester devrait être associé soit avec un gène h très rare lui aussi, soit avec un autre gène Hm. Cela signifierait qu'au moins deux des quatre parents de première génération, tous les enfants de la deuxième génération sont porteurs de l'allèle h.

En 1967, SOLOMON et BHATIA (72) réétudient les trois premières observations décrites en 1965 par SOLOMON et ses Coll. (71). Ils trouvent alors sur ces hématies O_h^h ou A_m^h une faible activité H, en les testant avec les anti-H utilisés par BHATIA (6) pour l'étude du A_h de LEVINE. Ils évoquent pour l'explication de ce phénotype exceptionnel trois hypothèses.

- La première suggérée par SOLOMON et ses Coll. (71) est celle de l'action d'un gène suppresseur récessif rare.

- La deuxième est la transformation incomplète des antigènes foetaux en leur forme adulte.

- La troisième est que la synthèse de l'antigène Ax pourrait se faire indépendamment de la substance H.

Néanmoins ils retiennent surtout la première hypothèse.

Il faut noter que BHATIA (7) dans un article intitulé "Serology and genetics of the variants of H antigen" soulevait l'hypothèse d'allèles de H plus faibles H_w H_m H_x récessifs par rapport à H mais dominant par rapport à h.

En 1967 LEWIS (48) publie l'étude d'un phénotype A_m^h chez un homme de 22 ans en bonne santé. C'est en réalité en 1957 que ce cas a été découvert, mais neuf ans plus tard une atypie exactement semblable est trouvée chez une accouchée de 34 ans : il s'agit de la soeur du propositus.

Les hématies ne sont agglutinées ni par des sérums anti-A, ni par des sérums anti-B, mais elles le sont faiblement par des anti-A+B. Cette agglutination est plus nette à 4°.

Les tests d'absorption sont négatifs ; mais après contact avec un sérum anti-A+B, on peut éluer de ces globules rouges, un anti-corps qui agglutine les hématies A1, plus faiblement les hématies A2 et A1B et pas du tout les hématies A2B, B ou O.

Enfin ces hématies ne sont pas agglutinées par un sérum anti-H.

Le propositus et sa soeur ont le phénotype LEWIS Le(a-b+).

Le sérum des deux sujets agglutine pratiquement tous les globules rouges normaux sauf les leurs : trois agglutinines sont mises en évidence : un anti-B, et un anti-H et un anti-A1.

Dans la salive il y a des substances A, H et Lea. Les substances A et Lea sont présentes en quantité normales, H en quantité un peu inférieure à celle trouvée dans la salive d'un sujet O sécréteur.

L'étude familiale montre que le génotype ABO du propositus et de sa soeur est dans les deux cas A2O. Le propositus a transmis à sa fille un gène A2 normal. LEWIS admet la possibilité d'une suppression partielle sous l'influence de gènes modificateurs de la synthèse des antigènes : H en quantité minime pourrait se transformer en totalité ou en partie en antigène A ou B.

Il conclut que "schématiquement le cas décrit est au type BOMBAY ce que

Très récemment en 1970, un nouveau cas de phénotype A_m^h est décrit par GERBAL, LIBERGE, LOPEZ et SALMON (27). Il s'agit d'une femme de 79 ans hospitalisée pour fracture du col du fémur, et présentant des complications de décubitus avec escarres, infection urinaire et encombrement pulmonaire chez laquelle un caractère B acquis est mis en évidence sur ses hématies.

- Les hématies de cette malade ne donnent aucune réaction d'agglutination avec les sérums anti-H, ni avec les sérums anti-A1 (anti-H d'ajonc d'anguille, de sujets A1B B et Bh ; anti-A1 humains et de doctos biflorus).

30 sur 50 anti-A donnent une réaction positive : ces anti-A ne sont actifs que jusqu'à une dilution de 1/4. Mais ces globules rouges sont normalement agglutinés par l'anti-A d'hélix.

Les antigènes A1 et H semblent donc absents ; et l'étude quantitative de l'antigène A montre qu'il est en quantité inférieure à celle attendue.

Un antigène B faible peut être mis en évidence (agglutination faible en double population avec certains sérums anti-B ; réaction de fixation-élution positives).

- Le sérum contient un anti-B normal mais ni un anti-A ni un anti-A1, ni un anti-H.

- La salive contient : des substances H Lea Leb^H et A mais ni substance B normale, ni substance B partielle correspondant à l'antigène B présent sur les hématies.

L'antigène A érythrocytaire de ce phénotype A_m^h est ici relativement fort.

En janvier 1970, PRODANOV, HRUBISKO, BERANOVA, CALKOVSKA, VELVARTOVA et DENKOVA (57) publient une étude quantitative des antigènes A, B et H chez des sujets BOMBAY Ahet Bh, ainsi que chez les sujets OHm, AHm et AHmB.

Ils reprennent au point de vue quantitatif, l'étude des variantes OHm et AHm, déjà faite au point de vue qualitatif (HRUBISKO et Coll. (35)). Ces auteurs trouvent -pour les globules OHm une agglutinabilité avec les sérums anti-H, de la moitié environ de celle des globules O normaux.

-pour les globules AHm qui ne sont pas agglutinés par les anti-A, une agglutinabilité conservée avec des réactifs anti-A ~~avec des réactifs anti-A~~ et une agglutinabilité inférieure à celle des hématies A2 avec des réactifs anti-H.

- pour les globules AHmB une agglutinabilité normale avec des sérums anti-B, mais nettement diminuée avec des réactifs anti-A et plus abaissée encore avec des réactifs anti-H.

PRODANOV et ses Coll. donnent un tableau comparatif des pourcentages d'agglutinabilité qu'ils ont trouvé.

GR.	POURCENTAGE D'AGGLUTINABILITE AVEC DES SERUMS			
	Anti-A	Anti-A1	Anti-B	Anti-H
A1	de 90 à 100	93 à 100	0	0 à 11
A2	80 à 100	0 à 16	0	45 à 60
B	0	0	90 à 100	7 à 31
A1B	93 à 100	60 à 89	72 à 80	0 à 25
A2B	55 à 87	0	90 à 100	36 à 57
O	0	0	0	75 à 99
Ax	29 à 50	0	0	72 à 97
Bx	0	0	18 à 29	75 à 99
OhA1	0	0	0	0
Ah	87	0	0	0
Bh	0	0	22	0
OHm	0	0	0	46
AHm	93	11	0	36
AHmB	60	15	95	12

Les auteurs admettent comme origine génétique des modifications de type O_{Hm} et A_{Hm} l'hypothèse d'une modification dominante de l'antigène H de la part d'un couple épistatique de gènes désignés provisoirement par Zz".

En septembre 1970, les mêmes auteurs HRUBISKO, PRODANOV, CALKOVSKA et MERGANCOVA (37) publient les observations de deux familles présentant des phénotypes AHm et AHmB étudiés précédemment au point de vue quantitatif.

Dans la première famille un seul sujet est AHm.

- Ses hématies ne sont agglutinées ni par les sérums anti-A1 ni par les sérums anti-H.
- Il y a dans son sérum une agglutinine anti-B.
- C'est un sécréteur normal des substances A et H.

L'antigène A semble inférieur sur ses hématies à un antigène A2. Les pourcentages d'agglutinabilité sont de 89 % avec un anti-A, de 12 % seulement avec un anti-H.

L'étude familiale n'apporte rien car le propositus est enfant naturel et sa mère appartient à un groupe O normal.

Mais dans la deuxième famille, cette variante est retrouvée cinq fois dans trois générations successives, dont deux fois sous la forme AHmB. Ce sont des sécréteurs normaux. Ils ne possèdent pas d'anti-H dans leur sérum.

Si chez les trois sujets AHm, l'antigène A érythrocytaire est voisin d'un A2, l'antigène H bien que très faible semble présent en quantité un peu supérieure à celle trouvée sur des globules A1.

Chez les deux sujets AHmB, l'agglutinabilité des hématies par des sérums anti-A est affaiblie par interaction entre les gènes A et B. L'antigène B est normal.

Pour ces auteurs il semble bien s'agir d'un déficit primitif en antigène H limitant la synthèse de l'antigène A. Cette modification de H se transmet sur le mode dominant. HRUBISKO et ses Coll. pensent qu'à l'origine de cette variante il y aurait une mutation d'un gène du complexe opérateur-régulateur auquel appartiennent très probablement les gènes Zz pour l'antigène H, Yy pour l'antigène A. Ce serait un mutant négatif dominant Z^- ou Zm pour les phénotypes AHm et Y^- ou Ym pour les variantes Am héréditaires qu'ils ont décrites en 1966. Ces allèles mutants modificateurs seraient sans effet trans : l'antigène B est normal chez les AmB et AHmB.

Enfin parallèlement à la variante A_m^h , des variantes O_m^h et B_m^h sont décrites. Outre les phénotypes O_m^h cités plus haut (SOLOMON et ses Coll. (71)) trois variantes O_m^h survenues dans la même génération d'une famille sont publiées en 1966 par DEBEAUX, JOUVENCEAUX, BETUEL et SALMON (15):

La proposita est une donneuse de sang. Ses globules rouges sont dépourvus d'antigène ABH. Son sérum agglutine les hématies A1, A2, B mais ne possède pas d'anti-H. Elle est sécrétrice de substance H. La même anomalie est retrouvée chez deux de ses frères.

BLANC (9) en 1966 décrit un affaiblissement de l'antigène H érythrocytaire chez une malade de 60 ans groupée à l'occasion d'une intervention. Cette substance H est normalement sécrétée dans la salive. Il s'agit probablement d'une variante O_m^h .

En 1967 au Japon KITAHAMA, YAMAGUCHI, OKUBO et HAZAMA (43) décrivent un phénotype Bh like qui a toutes les caractéristiques d'un B_m^h .

HRUBISKO, LALUHA, MERGANCOVA, et ZAKOVICOVA (36) publient aussi en 1970 le cas d'une famille comportant les phénotypes O_{Hm} , O_{Hm}^B et O_{Hm}^{AB} dont dont l'origine probable est la présence du gène z en double dose. La proposita est O_{Hm}^B ; cette variante correspond à un B_m^h avec une inhibition importante des antigènes érythrocytaires décelables seulement avec quelques sérums immuns et par des tests d'élution. Plusieurs membres de la famille présentent des caractéristiques analogues.

Les auteurs suggèrent de laisser l'index h pour les vrais phénotypes BOMBAY et d'utiliser l'index Hm. Ils conseillent de désigner ces variantes par les étiquettes OH_m , $O_{H_m}^A$, $O_{H_m}^B$, $O_{H_m}^{AB}$, si les antigènes érythrocytaires ne peuvent être démontrés qu'indirectement, et les étiquettes AHm et BHm s'ils sont établis directement par des agglutinations. Cette modification Hm peut donc être provoquée soit par la combinaison homozygote zz soit par le gène modificateur spécifique Zm d'hérédité dominante.

7) CAS PARTICULIERS :

A. Un fait particulier décrit par JAKOBOWITCZ et ses Coll. (40) en 1965 est à noter :

Il s'agit d'une variante ayant quelques caractéristiques du Ah mais non identique.

La proposita est une jeune accouchée. Son sang présente des anomalies qui sont retrouvées chez deux de ses cousines germaines et également chez une tante par alliance. Cette coïncidence s'explique car cette tante était originaire du même village et probablement parente de son mari.

- Les hématies de la proposita sont fortement agglutinées par les sérums anti-B et anti-A+B. Elles portent un antigène B et un antigène A faible car elles sont faiblement agglutinées par les sérums anti-A. Enfin aucune agglutination n'est observée avec les sérums anti-H mais ces hématies absorbent l'anti-H comme des globules A1B normaux et donnent un éluat de titre comparable.

- Dans le sérum il y a un anti-A1 actif à 10° et à 20° et un puissant anti-Leb mais pas d'anti-H.

- Dans la salive il n'y a pas de substance ABH ni Leb sécrétée. La substance Lea a été trouvée à une seule fois. Ses parentes ne sont pas sécrétrices non plus.

L'étude familiale montre que le génotype ABO de la proposita est A2B ; mais cette étude ne permet pas une interprétation génétique simple.

JAKOBOWITCZ et ses Coll. ne parviennent pas à classer ce cas parmi les variantes connues de A. Ils proposent l'hypothèse d'un gène lié au sexe Xa qui couplé à un autre chromosome X (soit X soit Xa) affecterait la synthèse des substances de groupe pour la production de l'antigène A.

B. Nous avons aussi classé à part des variantes décrites par VOAK, LODGE, STAPLETON, FOGG et ROBERTS (78) en 1970. Elles sont caractérisées par un déficit en antigène H chez des sujets A2 et A2B. Ces auteurs rapportent également deux cas de phénotype Aint associés à un déficit de substance H (contrairement aux Aint décrits par RACE et SANGER (59)).

Ces variantes ont été classées en six catégories selon la force des antigènes érythrocytaires :

$A_2 \uparrow H^W$: l'antigène A est supérieur à un A2 parfois équivalent à un Aint.
l'antigène H est très faible.

Aint et Aint $H \downarrow$: l'antigène A est intermédiaire entre A1 et A2. Dans le cas Aint, l'antigène H est équivalent à celui d'hématies A2, il est analogue à celui d'hématies A1 dans le cas Aint $H \downarrow$.

$A_2 B_H \downarrow$: L'antigène A est équivalent à un A2B. B est normal.
 L'antigène H représente environ 50 % de la substance H des hématies A2B.

$A_2 \downarrow B_H^W$: L'antigène A est inférieur à un A2B. B est normal. H est très faible comme sur les hématies $A_2 \uparrow H^W$.

$A_2 H^W$: L'antigène A est de l'ordre d'un A2. La substance H est quantité inférieure à celle des hématies $A_2 \uparrow H^W$.

Les auteurs ajoutent un cas découvert en Irlande par GILES et GOLDSMITH non publié, identique au $A_2 h^{A1}$ de VOAK et Coll. appelé $A_2 H^W$.

B_H^W : L'antigène A est supérieure à celui d'hématies $A_2 B$; B est normal ; la substance H est en quantité inférieure à celle d'hématies $A_2 \uparrow H^W$.

Le déficit en substrat H survient aussi bien chez des hommes que chez des femmes ; aussi bien chez des sujets Le(a-b+) (sécréteurs) que chez des sujets Le(a+b-) et Le(a-b-).

Parmi les membres des familles des individus $A_2 \uparrow B_H^W$ et $A_2 \downarrow B_H^W$, la substance H est souvent diminuée sans l'être autant que chez les propositi eux-mêmes : en effet il faut plus de substrat H pour synthétiser les deux antigènes A et B à la fois que pour synthétiser A ou B seul.

Il existe pour quelques unes de ces variantes des anticorps sériques froids anti-H/HI/LebH.

Le sérum du propositus $A_2 \downarrow B_H^W$ contient un anti-A1 actif à 18°.

Les auteurs considèrent que l'antigène B est normal parce que sa synthèse nécessite moins de substrat H que l'antigène A1.

La possibilité d'un gène épistatique situé sur le chromosome X(Xa) semble exclue, ainsi que celle d'un gène récessif. Le déficit en antigène H paraît héréditaire sur le mode dominant, et se retrouve très souvent dans deux générations successives de ces familles.

La cause probable de ces variantes seraient des allèles de H (H1, H2...) avec un potentiel variable de production de substance H, mais dominant.

E S S A I D E C L A S S E M E N T

Parmi ces différentes variantes du groupe A on peut distinguer celles où le gène A peut être mis en cause, et celles où le gène A est normal mais son expression est contrariée.

1) UN GENE A ~~NORMAL~~ "INFIRME" :

- Il s'agit d'une part des A faibles : Ax Aend Ael.

- et d'autre part des Am dits deuxième type qui retrouvés dans deux générations d'une famille, sont provoqués par un allèle de A à action érythrocytaire déprimée, mais dont l'action salivaire est normale.

SALMON (63) d'après les pourcentages d'agglutination de ces hématies par des sérums anti-A et anti-A+B les classe par ordre décroissant :

PHENOTYPES	AGGLUTINATION PAR			PRESENCE DANS le sérum d'Anti-A1	PRESENCE DANS la salive	
	Anti-A	Anti-A+B	Anti-H		H	A
Ax	(+)	+	+++	+	+	(A)
Aend	+	+	+++	+	+	-
Am ² type	-	-	(+)	-	+	+
Ael	-	-	+++	- parfois +	+	-

- Les hématies Ax sont agglutinées surtout par les sérums anti-A+B. Les sujets sécréteurs ont dans leur salive beaucoup de substance H mais peu de A.

- Les hématies Aend ont une agglutinabilité partielle comme les globules rouges A3 mais très faible : agglutination lente visible sur plaque. Les sujets Aend sécréteurs ont dans leur salive de la substance H mais pas de substance A.

- Les globules rouges Am deuxième type ne sont pas agglutinés par les sérums anti-A ou anti-A+B mais il n'y a pas d'anti-A1 dans le sérum. Les sécréteurs ont dans leur salive des substances A et H.

- Les hématies Ael ne sont jamais agglutinées par les sérums anti-A ou anti-A+B mais les tests de fixation élution sont positifs. Les sécréteurs ont dans leur salive de la substance H sans substance A. Certains sujets Ael ont un anti-A1 dans leur sérum.

Un gène A "infirme" est admis pour tous ces types de transmission mendélienne. Le contexte est normal. Cependant il est obligatoire d'admettre que le gène A n'est pas seul à opérer puisque dans une même famille l'agglutinabilité correspondant à tous ces types est variable. *tout au moins pour le phénotype Ax.*

2) UN GENE A NORMAL DONT L'EXPRESSION EST CONTRARIEE :

- Cette expression peut être contrariée par un gène récessif, supprimeur en double dose y. y est rare, Y est très fréquent. C'est le cas des Am premier type : Am de WEINER et Coll. (83) par exemple.

- Cette expression peut être contrariée par un défaut de substrat H :
 - . si le défaut est total ceci correspond au type BOMBAY OA_h .
 - . si le substrat H ne fait pas complètement défaut c'est le phénotype Ah (Ah de LEVINE et Coll. (47)).
 - . si le défaut de substrat H est seulement érythrocytaire c'est le phénotype A_m^h .

OBSERVATION PERSONNELLE

Le groupe sanguin ABO de Mme BON a été recherché pour la première fois il y a une dizaine d'années en 1961, lors d'une collecte de sang à laquelle elle s'était présentée.

Mais Mme BON a maintenant deux enfants. Après la naissance de son deuxième enfant il a paru intéressant de compléter l'étude de ce phénotype ABO ainsi que l'étude familiale.

Les premiers résultats trouvés lors du groupage de routine sont les suivants :

- . aucun des sérums tests anti-B, anti-A, anti-A+B, anti-H n'agglutine les hématies de Mme BON.
- . son sérum n'agglutine pas les hématies A1
agglutine les hématies B
agglutine faiblement les hématies O.

METHODES UTILISEES :

L'enquête est faite successivement sur les hématies
sur le sérum
sur la salive.

1) LES HEMATIES :

A- L'agglutinabilité des hématies est recherchée en milieu salin à 4°, 20°, 37°, après une incubation de deux heures avec 10 sérums anti-B dont trois de haut titre.

B- Dans les mêmes conditions, l'agglutinabilité est recherchée avec 10 sérums anti-A. Deux d'entre eux sont très puissants et possèdent des anticorps anti-A immuns. Les résultats sont lus au microscope.

C- Toujours dans les mêmes conditions expérimentales, l'agglutinabilité des hématies est étudiée vis-à-vis de 10 sérums anti-A+B. Trois d'entre eux contiennent un anti-A immun (les sérums n°1 et 6 proviennent de mères d'enfant atteint de maladie hémolytique ABO).

La puissance de chacun de ces sérums anti-A+B est évaluée par leur action, dilués au 1/100 sur des hématies A et B. Des hématies O sont utilisées comme témoin.

L'agglutination des hématies par les sérums anti-A+B est recherchée également après trypsinisation, ainsi que par test de COOMBS indirect.

Le sérum anti-A+B n°9 a été absorbé par contact de deux heures à 20° avec un même volume de globules A1 d'une part, puis d'autre part par mélange avec un même volume de substance hydrosoluble A. Ce sérum n°9 est alors testé avec les hématies étudiées.

La même expérience est faite par absorption du sérum dans les mêmes conditions avec des hématies B et avec une substance de groupe B.

D- On recherche l'agglutinabilité des hématies par deux sérums anti-H, l'un d'anguille, l'autre d'origine humaine puissants. Après des incubations de 6 heures à 4°, 20°, 37°, les résultats sont lus au microscope.

E- Des épreuves d'absorption sont faites par contact pendant 12 heures à 4° des hématies de Mme BON... avec les différents sérums anti-A, anti-B, anti-A+B, anti-H. Ce sont tous des sérums n'agglutinant pas les globules étudiés, possédant un anticorps naturel et de titre inférieur à 1/32.

F- Puis après centrifugation et élimination du surnageant, les globules sont lavés 6 fois en sérum Physiologique à 0°. Chaque culot d'hématies lavées est alors additionné d'un 1/2 volume de sérum physiologique, agité et chauffé à 56° pendant cinq minutes. On recherche alors les anticorps de groupes dans les éluats ainsi obtenus.

2) LE SERUM :

A- Recherche de substances de groupes hydrosolubles plasmatiques : à l'aide d'une épreuve d'inhibition d'un sérum anti-A de titre 1/8 du sérum après contact pendant 12 heures à 4°, avec un même volume de sérum. Le mélange est alors testé à 20° avec des hématies A1. La même expérience est faite après contact avec un même volume de sérum d'un sujet A2 sécréteur, puis après contact avec un même volume d'eau saline.

B- Recherche d'anticorps sériques :

Le sérum de Mme BON : pur et à des dilutions croissantes est testé en milieu salin vis-à-vis d'hématies A1, A2, B et O, ainsi que vis-à-vis de ses propres hématies. (On laisse incuber deux heures à 4°, 20°, 37°).

3) LA SALIVE :

Les substances de groupes hydrosolubles sont recherchées dans la salive par des méthodes classiques d'inhibition.

La salive de Mme BON... est incubée deux heures à 20° avec des sérums anti-H anti-A et anti-A+B. Ces sérums sont alors testés vis-à-vis d'hématies portant les spécificités correspondantes à 4° et à 20°.

R E S U L T A T S

1) LES HEMATIES :

A- Les hématies de Mme BON... ne sont agglutinées par aucun des sérums anti-B dans les conditions d'expériences.

B- De même elles ne sont agglutinées par aucun des sérums anti-A utilisés.

Des résultats négatifs sont trouvés également au CDTs de PARIS avec trois anti-A de référence, ainsi qu'avec trois anti-A1 dont un de dolichos biflorus.

C- Les résultats négatifs obtenus avec les 10 sérums anti-A+B sont donnés dans les trois tableaux suivants à 4°, 20°, 37°.

HEMATIES TESTEES	SERUM ANTI-A+B PURS N°									
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
GR de Mme BON.	+	1+	-	-	1+	1+	-	-	+	-
GR O	-	1+	-	-	1+	-	-	-	-	-
	SERUMS ANTI-A+B DILUES au 1/100ème N°									
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
GR A	+	+	-	-	(+)	++	++	+	(+)	+
GR B	1+	1+	1+	-	-	+	++	1+	1+	1+

TABLEAU N° 1 à 4°.

HEMATIES TESTEES	SERUMS ANTI-A+B PURS N°									
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Mme B...	++	1+	-	-	-	-	-	-	++	1+
GR O	-	1+	-	-	-	-	-	-	-	-
	SERUMS ANTI-A+B DILUES AU 1/100 ^e N°									
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
GR A	+	+	-	-	+	++	++	+	+	1+
GR B	1+	+	1+	1+	-	(+)	++	(+)	1+	-

TABLEAU N°2 à 20°

HEMATIES TESTEES	SERUMS ANTI-A+B PURS N°									
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Mme B...	1+	-	-	-	-	-	-	-	-	-
GR O	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	SERUMS ANTI-A+B DILUES AU 1/100 ^e me N°									
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
GR A	(+)	+	-	-	+	++	++	(+)	+	+
GR B	-	1+	1+	-	-	1+	++	1+	-	-

TABLEAU N° 3 à 37°

+++++ : un seul agglutinat
 +++ : trois ou quatre gros agglutinats
 ++ : nombreux agglutinats nets
 + : très nombreux petits agglutinats
 1+ : petits agglutinats à la limite de la visibilité macroscopique
 au microscope 3 à 4 GR
 (+) : réaction un peu plus faible.

Les hématies de Mme BON... sont donc agglutinées par quelques sérums anti-A+B à 4° et à 20°. Ces agglutinations ne sont pas en rapport avec la force des sérums. Mais elles se produisent incontestablement surtout avec les sérums contenant des anticorps immuns. (1, 6, et 9).

Sérums N°1, 6 et 9 à 4°
Sérums N°1, 9 et 10 à 20°
Sérums N°1, à 37°.

Si les hématies sont trypsinisées, leur agglutinabilité par ces sérums est augmentée, et d'autres deviennent agglutinant.
En test de COOMBS indirect, les réactions sont négatives.

- Les résultats trouvés avec le sérum N°9 après absorption de celui-ci sont donnés dans les tableaux 4 et 5.

HEMATIES TESTEES	SERUM ANTI-A+B N°9 ABSORBE SUR		
	GR A1	Subst. A	Eau saline
GR de Mme BON.	-	-	++
GR O	-	-	-
GR A1	-	-	++++
GR B	++++	++++	++++

TABLEAU N° 4

L'absorption du sérum N°9 sur des hématies A1 ou sur une substance A hydro-soluble inhibe son action sur les hématies de Mme Bon....

HEMATIES TESTEES	SERUM ANTI-A+B N°9 ABSORBE SUR		
	GR B	Subst. B	Eau saline
GR de Mme BON.	++	-	++
GR O	-	-	-
GR A1	++++	+++	++++
GR B	1+	1+	++++

TABLEAU N° 5

Par contre la même absorption sur les globules rouges B est sans effet. La substance B paraît inhibitrice, ce qui est probablement provoqué par la présence d'une faible quantité de substances A dans la substance B ; car la substance A est un contaminant difficile à éliminer. Ces faits confirment la présence d'un antigène A sur les hématies de Mme Bon. Le C D T S de PARIS trouve que un sur trois sérum anti-A+B utilisé est agglutinant.

D- Les hématies de Mme Bon... ne sont pas agglutinées par deux sérums anti-H, l'un d'anguille, l'autre humain ; ce résultat est exceptionnel.

HEMATIES TESTEES	ANTI-H D'ANGUILLE			ANTI-H HUMAIN		
	4°	20°	37°	4°	20°	37°
GR de Mme Bon..	-	-	-	-	-	-
GR O	++++	+++	+	++++	+++	+

TABEAU N° 6

Le laboratoire du C. D. T. S. de PARIS a testé les hématies de Mme Bon.. avec sept sérums anti-H. Un seul d'entre eux d'origine humaine est légèrement agglutinant en technique de micro^{bio} Rh.

E- Les résultats des expériences d'absorption des sérums anti-A, anti-B, anti-A+B, anti-H sont donnés dans les tableaux 7; 8; 9 et 10.

Absorption d'un sérum anti-A sur les hématies de Mme Bon... ainsi que sur des hématies O, B, A1 et A2.

(Tableau N° 7 page suivante).

SERUM ANTI-A ABSORBE SUR	TITRE VIS-A-VIS DE GR	1	1/2	1/4	1/8	1/16	1/32
GR de Mme Bon...	A1	++++	++++	+++	++	+	1+
	A2	+	+	(+)	-	-	-
GR O	A1	++++	++++	+++	++	+	1+
	A2	+	(+)	(+)	-	-	-
GR B	A1	++++	++++	+++	++	+	1+
	A2	+	(+)	(+)	-	-	-
GR A1	A1	-	-	-	-	-	-
	A2	-	-	-	-	-	-
GR A2	A1	+	+	-	-	-	-
	A2	-	-	-	-	-	-

TABLEAU N° 7

Les hématies de Mme Bon... ne réduisent pas le titre du sérum anti-A.

Absorption d'un sérum anti-B de la même façon, puis titrage vis-à-vis d'hématies B.

SERUM ANTI-B ABSORBE SUR	TITRE VIS-A-VIS DE GR B					
	1	1/2	1/4	1/8	1/16	1/32
GR de Mme Bon...	++++	+++	++	+	+	1+
GR O	++++	+++	++	+	+	1+
GR A1	++++	+++	++	+	+	1+
GR A2	++++	+++	++	+	+	1+
GR B	-	-	-	-	-	-

TABLEAU N° 8

Le contact avec les hématies de Mme Bon... ne diminue pas le titre du sérum anti-B.

Absorption d'un sérum anti-A+B de la même façon : Tableau N° 9.

SERUM ANTI-A+B ABSORBE SUR	TITRE VIS-A-VIS DE GR	1	1/2	1/4	1/8	1/16	1/32
GR de Mme Bon..	A1	+++	++	+	1+	1+	-
	A2	++	(++)	(+)	1+	-	-
	B	+++	++	(++)	1+	-	-
GR O	A1	+++	++	+	1+	1+	-
	A2	++	+	1+	1+	-	-
	B	+++	++	1+	1+	-	-
GR A1	A1	-	-	-	-	-	-
	A2	-	-	-	-	-	-
	B	+++	++	1+	1+	-	-
GR A2	A1	++	+	-	-	-	-
	A2	1+	-	-	-	-	-
	B	+++	++	(+)	1+	-	-
GR B	A1	+++	++	+	1+	1+	-
	A2	++	+	1+	1+	-	-
	B	-	-	-	-	-	-
GR A1B	A1	-	-	-	-	-	-
	A2	-	-	-	-	-	-
	B	-	-	-	-	-	-

TABLEAU N°9

Là encore le contact avec les hématies de Mme Bon..n'abaisse le titre ni de l'anti-A, ni de l'anti-B du sérum anti-A+B.

Absorption d'un sérum anti-H : Tableau N° 10.

SERUM ABSORBE SUR	TITRAGE VIS-A-VIS DE GR O					
	1	1/2	1/4	1/8	1/16	1/32
GR de Mme B...	+++	++	+	1+	(1+)	-
GR O	-	-	-	-	-	-
GR A1	+++	++	1+	1+	(1+)	-
GR A2	-	-	-	-	-	-
GR A1B	+++	+++	+	1+	-	-

Après contact avec les hématies étudiées, le titre du sérum anti-H n'est pas modifié.

Ces tests d'absorption sont donc tous négatifs.

F- On obtient des éluats à partir des globules rouges de Mme Bon... après contact avec ces différents sérums anti-A, anti-B, anti-A+B et anti-H. Ces éluats sont alors titrés à 20° vis-à-vis d'hématies A1, A2, O, B.

a) Eluats obtenus après contact avec un sérum anti-A : les résultats sont donnés dans le tableau N°11 :

ELUATS DES GR	TITRES VIS-A-VIS DE GR	TITRAGE			
		1	1/2	1/4	1/8
de Mme B...	A1	-	-	-	-
	A2	-	-	-	-
	O	-	-	-	-
O	A1	-	-	-	-
	A2	-	-	-	-
	O	-	-	-	-
A1	A1	+++	++	+	1+
	A2	1+	-	-	-
	O	-	-	-	-
A2	A1	+++	+++	++	++
	A2	1+	+	-	-
	O	-	-	-	-
B	A1	-	-	-	-
	A2	-	-	-	-
	O	-	-	-	-

TABLEAU N° 11

Les hématies de Mme Bon... ne restituent pas d'anti-A, alors que les éluats obtenus à partir d'hématies A₁ ou A₂ dans les mêmes conditions sont actifs sur des hématies A1 et A2.

Les éluats de globules A2 sont plus actifs que ceux des hématies A1. En effet, il est plus facile d'éluier un anti-A d'hématies A₂ que d'hématies A₁.

Il faut noter que C. D. T. S. de PARIS trouve que après contact avec un anti-A de référence il est possible d'éluier un anti-A des globules de Mme Bon...

b) Eluats obtenus après contact avec un sérum anti-B : Tableau N°12.

ELUATS DES GR	TITRAGE VIS-a-VIS de GR B			
	1	1/2	1/4	1/8
de Mme Bon...	-	-	-	-
O	-	-	-	-
A1	+	-	-	-
A2	-	-	-	-
B	+	+	1+	-

TABLEAU N° 12

Il n'y a pas d'anticorps anti-B dans ces éluats.

c) Eluats obtenus après contact avec un sérum anti-A+B :
Tableau N° 13 (voir page 40)

ELUATS DES GR	TITRAGE VIS-A-VIS DE GR				
		1	1/2	1/4	1/8
de Mme Bon...	A1	+	(+)	1+	-
	A2	(+)	1+	-	-
	B	1+	-	-	-
	O	-	-	-	-
O	A1	-	-	-	-
	A2	-	-	-	-
	B	-	-	-	-
	O	-	-	-	-
A1	A1	1+	-	-	-
	A2	+	-	-	-
	B	-	-	-	-
	O	-	-	-	-
A2	A1	++	1+	1+	-
	A2	1+	-	-	-
	B	+	1+	-	-
	O	-	-	-	-
B	A1	+	1+	-	-
	A2	+	1+	-	-
	B	+	1+	+	-
	O	-	-	-	-

TABLEAU N° 13

On constate alors que les globules rouges de Mme Bon... restituent un anticorps anti-A. Ils restituent aussi un anti-B de même que les hématies A2. Mais ceci est dû à l'existence dans le sérum des sujets O de molécules d'anticorps anti-A et anti-B dites "cross-reacting". De la même façon les globules B restituent à la fois un anti-B et un anti-A.

L'anticorps anti-A des éluats obtenus à partir des hématies A2 est plus puissant que celui des éluats obtenus à partir des hématies A1. L'anti-A élué à partir des hématies de Mme Bon... est aussi puissant que celui élué des hématies A2.

Des résultats semblables sont trouvés au C. D. T. S. de PARIS : réactions de fixation-élution positive avec un anti-A+B.

d) Eluats obtenus après contact avec un sérum anti-H : Tableau N° 14 :

ELUATS DE GR	TITRAGE VIS-A-VIS DE GR O			
	1	1/2	1/4	1/8
de Mme Bon...	-	-	-	-
A1B	1+	-	-	-
A1	+	1+	-	-
A2	+	1+	-	-
O	++	+	1+	-

TABLEAU N° 14

Il n'y a pas d'anti-H dans les éluats des globules de Mme Bon... Mais le C. D. T. S. de PARIS trouve que les réactions de fixation-élution sont positives avec un ^{peu} anti-H humain (sérum anti-H humain qui était faiblement agglutinant).

En résumé, les hématies de Mme Bon... semblent posséder un antigène A de type Ax, ne possèdent pas d'antigène B et très peu d'antigène H.

G- Les phénotypes érythrocytaires des autres systèmes de groupe sont normaux :

Les hématies de Mme Bon... sont :

M+ N- Mi^a- M^g- (d'où le génotype Ms/Ms)

P1

Le(a-b+)

Rh positif C+ C^W- c- D+ E+ e+ (CCDEe)

K- k+ Kp(a-) Kp(b+)

Fy(a+b-)

Jk(a+b-)

Lu(a+b-)

Do(a+)

Xg(a+)

Le phénotype rhésus de Mme Bon... est rare. Il s'explique par la présence chez son père du phénotype C+ C^W- c+ D- ~~E~~^e+. L'antigène C est faible chez son père. Ceci permet de penser que C et E sont en position cis (C affaibli par E). Le génotype correspondant serait alors CdE/cde.

Sa mère est C+ C^W- c- D+ E- e+ (CDE/CDe).

Mme Bon... aurait donc un chromosome CdE transmis par son père et un chromosome CDe transmis par sa mère.

Les antigènes I et i des hématies de notre proposita ont été étudiés au C. D. T. S. de PARIS:

Les Pourcentages d'agglutinabilité d'un témoin OI par deux anti-I sont de 97 % et 68,8 % et de 100 % et 86,2 % pour Mme Bon...

Les pourcentages obtenus avec un anti-i sont de 28,4 % pour le témoin OI et de 47 % pour Mme Bon...

Les antigènes I et i sont donc très abondants sur les hématies étudiées.

2) ETUDE DU SERUM

A- Recherche des substances de groupe hydrosolubles dans le plasma :

Un sérum anti-A est titré après avoir été mis en contact 12 heures à 4° avec le sérum de Mme Bon..., avec de l'eau saline, et avec le sérum d'un sujet A2 sécréteur : Tableau N°15 :

SERUM ANTI-A APRES CONTACT AVEC	TITRAGE VIS-A-VIS DE GR A1			
	1	1/2	1/4	1/8
eau saline	+	+	1+	(1+)
sérum Mme Bon...	1+	-	-	-
sérum de sujet A2 Se	+	1+	-	-

TABLEAU N° 15

L'action inhibitrice du sérum de Mme Bon. sur l'anticorps anti-A paraît aussi marquée que celle du sérum d'un sujet A2 sécréteur.

Il n'a pas été possible de rechercher l'existence d'une substance H hydrosoluble dans le plasma car un anti-H sérique est présent. Pour la même raison il n'a pas été possible d'utiliser des hématies A2 pour titrer le sérum anti-A après contact avec le sérum de Mme Bon...

B - Recherche des agglutinines sériques :

Le sérum de notre proposita contient un anticorps anti-B, ^{et} un anticorps actif vis-à-vis de globules O et A2 probablement anti-H.

L'anticorps anti-B titre 1/128 à 4° et à 20°

L'anti-H titre 1/16 à 4° avec des globules O
1/8 à 4° avec des globules A2.

Les résultats sont donnés dans le tableau N° 16.

SÉRUM DE Mme Bon. TITRE AVEC		1	1/2	1/4	1/8	1/16	1/32	1/64	1/128	1/256
à 4°	GR de Mme BON...	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	GR A1	<u>+</u>	-	-	-	-	-	-	-	-
	GR A2	++	+	1+	1+	-	-	-	-	-
	GR B	++++	++++	+++	++	+	(+)	1+	1+	-
	GR O	+++	+++	+	(+)	1+	-	-	-	-
à 20°	GR de Mme Bon...	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	GR A1	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	GR A2	1+	<u>+</u>	-	-	-	-	-	-	-
	GR B	++++	+++	+++	++	++	+	(+)	1+	-
	GR O	+	1+	-	-	-	-	-	-	-
à 37°	GR de Mme Bon...	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	GR A1	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	GR A2	<u>+</u>	-	-	-	-	-	-	-	-
	GR B	+++	+++	++	+	+	1+	-	-	-
	GR O	<u>+</u>	-	-	-	-	-	-	-	-

TABEAU N° 16

Les hématies A2 plus riches en antigène H sont plus fortement agglutinées que les hématies A1.

On compare alors sur des hématies A1 l'action du sérum de Mme Bon... et l'action d'un sérum anti-H dilué (sur 10 échantillons de globules A1):
Tableau N° 17.

	ECHANTILLONS									
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Sérum Mme Bon...	+	-	-	-	-	-	+	1+	1+	-
Anti-H dilué	+	-	-	-	-	-	+	1+	1+	-

TABLEAU N° 17

Si on absorbe pendant 12 heures à 4° le sérum de Mme Bon... sur un même volume de globules O lavés, il n'agglutine plus les globules O et A2 :
Tableau N° 18

SÉRUM DE Mme Bon. ABSORBE SUR DES GR O TITRE VIS-A-VIS DE GR	1	$\frac{1}{2}$	$\frac{1}{4}$	$\frac{1}{8}$	$\frac{1}{16}$	$\frac{1}{32}$	$\frac{1}{64}$	$\frac{1}{28}$	$\frac{1}{256}$
A1	-	-	-	-	-	-	-	-	-
A2	-	-	-	-	-	-	-	-	-
B	++++	++++	++++	+++	++	+	(+)	1+	-
O	-	-	-	-	-	-	-	-	-

TABLEAU N° 18

Mais l'absorption du sérum sur la salive d'un sujet O sécréteur est sans effet : Tableau N° 19 :

SÉRUM de Mme Bon. ABSORBE SUR	TITRE VIS-A-VIS DE GRO				ANTI-H DILUE ABSORBE SUR	TITRE...GR O			
	1	1/2	1/4	1/8		1	1/2	1/4	1/8
Salive de OSe	+	1+	-	-	Salive de OSe	-	-	-	-
Eau saline	+	1+	-	-	Eau saline	+	+	1+	-

TABLEAU N° 19

Il s'agirait donc d'après la distinction proposée par WATKINS et MORGAN (55) d'un anti-O plutôt que d'un anti-H.

Après contact avec le sérum de Mme Bon.. on obtient à partir des hématies O un éluat qui est titré à 4° vis-à-vis des différents globules A1, A2, B et O.

Ces globules sont agglutinés selon leur richesse en substance H : Tableau N° 20 :

ELUATS DES GR O VIS-A-VIS DE	TITRAGE à 4°					
	1	1/2	1/4	1/8	1/16	1/32
GR A1	-	-	-	-	-	-
GR A2	++	+	+	1+	-	-
GR B	+	-	-	-	-	-
GR O	++	++	+	+	1+	-

TABLEAU N° 20

En résumé on trouve dans le sérum de Mme Bon.. un anti-B, un anti-H et une substance hydrosoluble de groupe A. Il n'y a pas d'anti-A.

Une agglutinine sérique anti-H est également trouvée au laboratoire du C. D. T. S. de PARIS. Cet anti-H est actif à 22° en milieu salin et à 37° vis-à-vis d'hématies bromélinées ou trypsinisées.

3) ETUDE DE LA SALIVE.

Mme Bon... est sécrétrice, et en effet son phénotype LEWIS érythrocytaire est Le(a-b+). De plus une substance A a déjà été trouvée dans son plasma. L'absence de sécrétion d'antigène B a été vérifiée.

L'inhibition d'un sérum anti-H par un contact de deux heures à 20° avec un même volume de salive de Mme Bon.. a alors été recherchée.

Mais le résultat est négatif. Mme Bon... semble dépourvue de substance H salivaire : Tableau N° 21 :

SERUM ANTI-H ABSORBE SUR	TITRAGE A 4° VIS-A-VIS DE GR O				
	1	1/2	1/4	1/8	1/16
Eau saline	++	++	+	(+)	-
Salive de Mme B..	++	++	+	(+)	-
Salive A1Se	++	+	(+)	-	-
Salive A2Se	(+)	(1+)	-	-	-

TABLEAU N° 21

Dans les mêmes conditions un sérum anti-A voit disparaître son activité vis-à-vis des globules A1 ou A2 : Tableau N° 22 :

SERUM ANTI-A ABSORBE SUR	TITRE VIS-A-VIS DE GR	<i>titrage à 20°</i>					
		1	1/2	1/4	1/8	1/16	1/32
Eau saline	A1	++	++	+	+	(+)	-
	A2	++	++	+	1+	-	-
Salive de Mme B...	A1	-	-	-	-	-	-
	A2	-	-	-	-	-	-
Salive A1Se	A1	-	-	-	-	-	-
	A2	-	-	-	-	-	-
Salive A2Se	A1	+	-	-	-	-	-
	A2	-	-	-	-	-	-

TABLEAU N° 22

Des résultats semblables sont obtenus en mettant en contact un sérum anti-A+B avec la salive de Mme Bon...: Tableau N° 23 :

SERUM ANTI-A+B APRES CONTACT AVEC	TITRE VIS-A-VIS DE GR	TITRAGE A 20°					
		1	1/2	1/4	1/8	1/16	1/32
Eau saline	A1	++	+	+	(+)	1+	-
	A2	++	(+)	1+	-	-	-
	B	++	+	1+	-	-	-
Salive de Mme Bon...	A1	-	-	-	-	-	-
	A2	-	-	-	-	-	-
	B	++	+	+	-	-	-
Salive de A1Se	A1	-	-	-	-	-	-
	A2	-	-	-	-	-	-
	B	++	+	+	-	-	-
Salive de A2Se	A1	-	-	-	-	-	-
	A2	-	-	-	-	-	-
	B	++	+	+	+	-	-

TABLEAU N° 23

La substance A présente dans la salive a été appréciée quantitativement en comparant l'absorption d'un sérum anti-A dilué au 1/16 sur des dilutions des salives : de Mme Bon..., d'un sujet A1 sécréteur, d'un sujet A2 sécréteur.

Après contact deux heures à 20° avec les différentes dilutions de ces trois salives, l'anti-A est testé vis-à-vis de globules A2 : Tableau N°24.

SÉRUM ANTI-A TESTÉ SUR GR A2 ABSORBE SUR	DILUTIONS de 1 à 1/128	1/256	1/512	DES 1/M	1/2M	SALI 1/4M	VES 1/8M	1/16 M	$\frac{1}{30M}$
Salive de Mme B...	-	+	1+	1+	+	+	++	++	++
Salive de A1Se	-	-	-	-	1+	+	+	+	+
Salive de A2Se	-	-	-	1+	1+	+	+	++	++

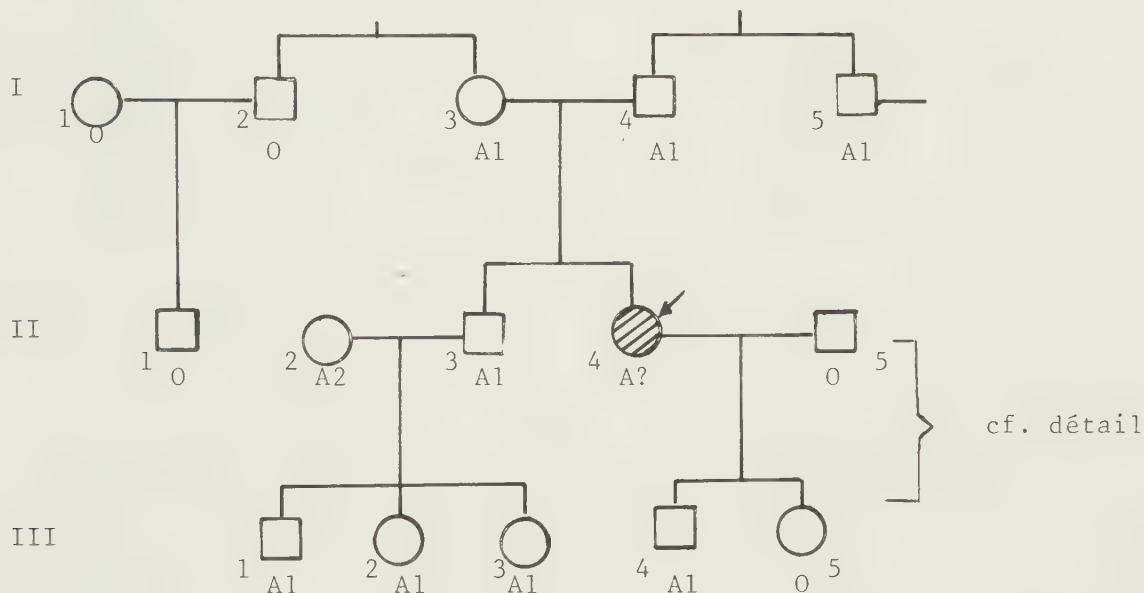
TABLEAU N° 24

Il semble donc que la salive de Mme Bon... soit un peu moins inhibitrice pour un anticorps anti-A que la salive d'un sujet A2Se. On peut conclure que la substance A est présente en quantité pratiquement normale dans la salive de notre proposita. Il n'a pas été possible de préciser si cette substance pouvait être dite A1 ou A2.

Le laboratoire du C. D. T. S. de PARIS a trouvé après étude de cette salive une substance A en quantité normale : une substance Lea et LebH ainsi qu'un certain type de substance H ^{sérum} détectée grâce à deux anti-H d'origine humaine (l'un d'eux est l'anti-H du sérum du sujet Bh décrit dans la thèse de Huy KINTHARA.)

4) ETUDE FAMILIALE :

Quinze membres de la famille de Mme Bon... ont été groupés.



Il faut noter que II2 est la soeur de II1. La femme de I5 et leurs deux enfants n'ont pas été groupés.

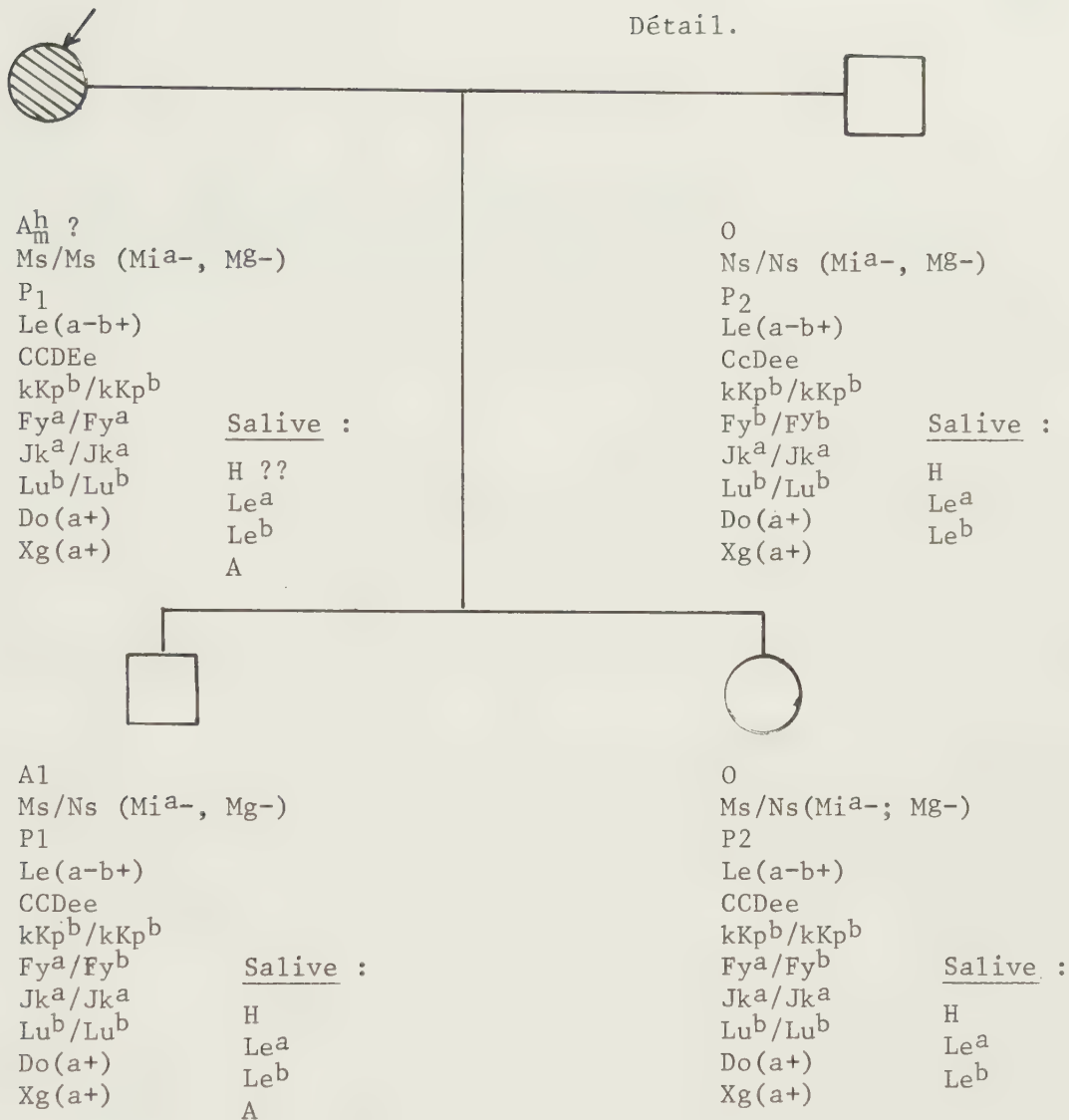
Il n'y a pas de consanguinité entre les parents de Mme Bon...

(I3 et I4). Son oncle I2, sa tante II et leur fils III appartiennent tous les trois au groupe O. Ils possèdent une substance H érythrocytaire normale.

Les parents de Mme Bon... (I3 et I4), son frère (II3) et ses trois neveux (III1, III2, III3) sont tous A1. Ils ont tous une substance H érythrocytaire mise en évidence par un sérum anti-H d'anguille.

(En laissant incuber les hématies 4 heures à 4° seules celles de Mme Bon... ne donnent pas de réaction.)

Détail.



Mr Bon... appartient au groupe O, il est sécréteur (II₅).

Le fils aîné III4 est A1 sécréteur lui aussi. Ce gène A1 lui a donc été transmis par sa mère. Ceci permet déjà d'affirmer que la proposita possède un gène A normal. Ce fils a un antigène H normal sur ses hématies, un anti-B dans son sérum et pas d'anti-H.

La fille III5 appartient au groupe O, elle est sécrétrice. Elle aussi a un antigène H en quantité tout à fait normale sur ses hématies.

Le laboratoire du C. D. T. S. de PARIS peut actuellement distinguer les hétérozygotes Hh des homozygotes HH d'après les pourcentages d'agglutinabilité de leurs hématies avec un anticorps anti-H d'origine humaine ainsi que par les scores d'agglutination avec divers anti-H.

L'antigène H des hématies de ces deux enfants a été étudié par ces deux méthodes : il semble que le fils de la proposita soit HH, sa fille est aussi probablement homozygote HH, mais ceci est plus difficile à affirmer étant donné son âge (19 mois).

Ces résultats seront essentiels pour la discussion.

5) DISCUSSION :

Il faut maintenant tenter de comparer le phénotype A de Mme Bon... aux différentes variantes A faibles de A décrites dans la littérature. Bien que l'antigène A érythrocytaire de Mme Bon.. soit analogue à celui d'une variante Ax, on ne trouve chez elle qu'une très faible quantité de substance H qu'il est impossible de mettre en évidence par des anti-H d'anguille ou d'ajonc, sur ses hématies comme dans sa salive.

Ce phénotype est proche des variantes Ah et A_m^h :

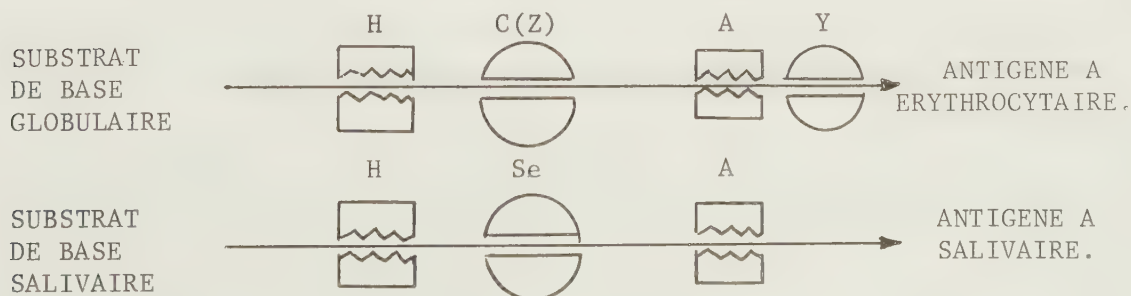
La disparition pratiquement totale de l'antigène H des hématies Ah est considérée comme étant la conséquence de la présence seulement d'une petite quantité de substrat H entièrement transformée en antigène A ou B.

De même l'absence de l'antigène H sur les hématies des phénotypes A_m^h a été expliquée de la manière suivante par SOLOMON et Coll. (71) puis par ROSENFELD (62) :

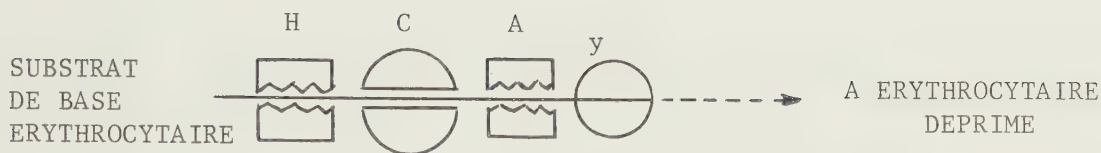
L'expression salivaire des substances de groupe ABO est sous la dépendance du couple d'allèle Se se. Parallèlement l'expression érythrocytaire de l'antigène H serait sous la dépendance d'un couple d'allèles nommés Zz par SOLOMON et Cc par ROSENFELD. c gène récessif actif en double dose inhiberait la synthèse du substrat H sur les hématies et la répression des antigènes A et B est secondaire à celle de H. On peut concevoir un phénotype BOMBAY qui au lieu d'être hh serait cc sese. A l'inverse un sujet A_m^h peut être pris pour un Ah s'il est sese (non sécréteur).

VOAK et Coll. (77), ROSENFELD (62) et REVIRON (61) imaginent que la partie du gène correspondant à Ax fonctionnerait en premier puis celle correspondant à A2 et enfin à A1, la synthèse cessant quand la substance H fait défaut. Cette transformation complète du substrat H avait été admise également par BHATIA (7) après étude de cas O_H^B , Ah, B_m^h et A_m^h .

On peut alors schématiser le mécanisme des antigènes ABH érythrocytaires avec action successive du gène H puis d'un gène régulateur C ou Z, puis du gène A ou B et à nouveau d'un gène régulateur. Nous mettons en parallèle ce qui se passe au niveau des sécrétions.



Le phénotype Am 1er type est provoqué par l'absence de Y (génotype yy).



Les substances ABH sont normalement sécrétées.

- Le phénotype Am 2ème type est lui la conséquence d'un allèle de A ayant perdu son action érythrocytaire.
- Le phénotype Ah correspond à un allèle faible de H :
Ah de LEVINE et Coll. (47), de GERARD et Coll. (25), de Molthan (52)
Bh de BERANOVA et Coll. (4), de Huy KINTHARA (38).
- Le phénotype Ah_m est le résultat d'un génotype c/c :



L'antigène H manque sur les hématies seulement ; ceci correspond aux phénotypes :

Ah_m et Oh_m de SOLOMON, WAGGONNER et LEYSHON (71)

Ah_{2m} de LEWI (42)

Oh_m de DEBEAUX, JOUVENCEAUX, BETUEL et SALMON (16)

Bh like de KITAHAMA, YAMAGUCHI, OKUBO et HAZAMA (43).

Il faut pourtant rappeler que SOLOMON et ses Coll. ainsi que BHATIA avaient également soulevé l'hypothèse de l'existence d'un allèle de H, H_m. L'action érythrocytaire de cet allèle H_m serait déprimée. Il serait dominant pour h et récessif pour H.

Les variantes A_{Hm}, A_{Hm}B et O_{Hm} de HRUBISKO et ses Coll. (35) (37) sont expliquées par ces auteurs par la présence au locus Cc(ouZz) d'un gène C⁻ (ou Z⁻) qui inhiberait la synthèse de la substance H érythrocytaire

pour l'allèle ABO situé en position cis par rapport à lui.

Mais VOAK, LODGE, STAPLETON, FOGG et ROBERTS (78) imaginent eux pour leurs variantes de A avec dépression de l'antigène H, un allèle de H qui serait en même temps dominant et à action déprimée.

Si on admet que la variante de Mme Bon... est provoquée par un gène H anormal elle correspondrait à un Ah. Mais aucune substance ABH n'est sécrétée dans la salive du propositus Ah de LEVINE ; ce sujet est Le(a+). L'étude familiale ne permet pas de savoir si le gène Se est présent chez lui mais non exprimé comme dans le phénotype BOMBAY Oh. Il en est de même pour les autres phénotypes Ah et Bh décrits par GERARD et Coll. (26), BERANOVA et Coll. (4) et Huy KINTHARA (38).

Nous n'avons pas non plus de renseignements sur le phénotype LEWIS de MOLTHAN (58).

Si ces sujets sont sese, Mme Bon... pourrait alors correspondre à un Ah chez une sécrétrice.

Des sécréteurs aberrants, sécréteurs de H et non de A ou B, sécréteurs de A ou B et non de H ont été décrits par Mc NEIL, TRENTLMAN, KREUTZER (51) SASAKI, GREENWALT et CHANDAYINGYONG (14), FULLMER (51), LEWIS, KAITA et CHOWN (49), ainsi que par STURGEON et ARCILLA (74).

Ces derniers pensent qu'un gène Se défectueux ne permettrait la synthèse que d'une faible quantité de substance Leb et de substrat H entièrement transformé en substance A ou B (ou A et B) (sujets Le(a+b+) ou Le(a-b-) sécréteurs de A ou B et non de H), et que les mêmes anomalies pourraient être reproduites par un gène H faible.

Dans la salive de Mme Bon., comme sur ses hématies le substrat H a été entièrement consommé pour la synthèse de l'antigène A. Mais plusieurs faits s'opposent à l'hypothèse d'un gène H anormal chez elle :

- La disproportion entre l'antigène érythrocytaire A très déprimé et la substance A salivaire présente en quantité pratiquement normale,

- son phénotype LEWIS Le(a-b+) totalement normal,

- et surtout le laboratoire du C. D. T. S. de PARIS trouve chez ses deux enfants une substance H érythrocytaire qui montre qu'ils sont homozygotes HH. Il faut alors éliminer la possibilité pour Mme Bon. d'un génotype H2h ou H3h. Elle doit posséder au moins un gène H normal. Il faut aussi éliminer une modification dominante de H car rien n'a été trouvé chez ses parents.

On peut évoquer dans une deuxième hypothèse la possibilité d'un génotype cc Se (Ah_m). Mais nous devons alors admettre que le substrat H a néanmoins été sécrété en quantité insuffisante pour laisser un antigène H résiduel après la synthèse de l'antigène A. Ceci n'est guère acceptable avec un gène H parfaitement normal, à moins de faire intervenir la qualité du gène Se. Et cela, représentant l'association de deux phénomènes rares peut être éliminé.

Il faut rechercher une origine unique à ce phénotype particulier . On peut alors supposer que les deux gènes H et C seraient sur le même chromosome et contigus, constituant un complexe avec une zone correspondant au gène de structure H et une zone correspondant à C (à l'expression cellulaire de H). Si la zone C ainsi qu'une petite partie de H sont silencieuses, on obtient alors un gène H un peu affaibli et qui est incapable de s'exprimer sur les globules rouges et induisant dans la salive la synthèse d'une substance H entièrement consommée. Cette hypothèse pourrait éventuellement convenir. Cela revient à concevoir les locus H et C comme étant liés et le cas étudié ici comme le résultat d'un génotype cc qui aurait légèrement affecté le gène H.

Les problèmes que posent les tentatives d'interprétation génétique de ces variantes sont loin d'être résolus. Toutes ces hypothèses nous laissent entrevoir, en particulier en ce qui concerne les groupes ABO, la grande complexité du fonctionnement génétique chez l'homme.

-ooOoo-

C O N C L U S I O N S

A L'occasion de la découverte d'un phénotype A faible proche du type A_m^h mais non exactement superposable ni à cette variante ni à aucune autre déjà décrite, nous avons entrepris une revue des différentes variations du groupe sanguin A.

Deux grands groupes peuvent être distingués parmi les A faibles selon leur mécanisme génétique :

- . les uns paraissent comme exprimant un allèle rare ou locus ABO. Ce sont les A faibles mendéliens parmi lesquels sont à ranger les A_m dits deuxième type.

- . les autres doivent être conçus comme résultant d'un défaut d'expression d'un gène A. normal soit en raison d'une insuffisance du substrat H, soit par l'action d'un gène supprimeur récessif (A_m premier type).

Le déficit en substrat H lui même semble avoir deux origines possibles :

- . un allèle H faible (c'est le cas pour les A_h)
- . l'action épistasique sur un gène H normal d'un gène supprimant son expression cellulaire (explication fournie pour le phénotype A_m^h).

Les deux mécanismes précédents peuvent tous deux être postulés à l'origine du phénotype rapporté dans ce travail mais à l'inverse aucun n'est pleinement satisfaisant : peut être faut-il faire intervenir en plus la qualité du gène Se.

La leçon à tirer de cette discussion est la grande complexité du fonctionnement génétique chez l'homme.

Vu le 1er Vice-Président de l'Université :
Président du Comité de Coordination Médicale

R. TOURAINE

Le Président de la Thèse
Pr REVOL

VU et permis d'imprimer
LYON, le 25 Mai 1971

B I B L I O G R A P H I E

- 1 - ALOYSIA. M, GELB. H. G., FUDENBERG. H', HECUPER. J, TIPETT. P. et RACE
The expected Bombay groups OhA1 and OhA2. Transfusion (Phiilad)-1. 212.
1961.
- 2 - AUST. CH., HODKER. ND, KELLER. ZG, ARBOGAST. JL : A family of Bombay
blood type with suppression of blood group substance A. The Am. of clin.
Path. 37.579.1962.
- 3 - BEDKERS. T, VAN LOGHEM. JJ, et DUNSFORD I, A second example of the weak
antigen A4 occuring in the offspring of group O patients. Vox sang.
5.145.1955.
- 4 - BERANOVO G, PRODANOV P, HRUBISKO M, SMALIK J : A new variant of blood
group system ABO Bh. Vox sang 17.449.1969.
- 5 - BERNSTEIN F (1924) : Ergebnisse einer biostatistischen zusammen fassenden
Betrachtung uber die blut struckturendes Menschen. Klin Wsch 3 1497
1495.
- 6 - BHATIA HM : Ah phenotype (further observation). Vox sang 7.485.487.1962.
- 7 - BHATIA HM: Serology and genetics of the variants of the H antigen. Indian
J. med. Research. T 54.345.1966.
- 8 - BHENDE YM, DESPHANDE CK, BHATIA HM, SANGER R, RACE RR, MORGAN WTJ et
WATKINS WM : A new blood group character related to the ABO system. Lan-
cet i x 903.1952.
- 9 - BLANC R : Un cas non leucémique d'antigène H faible. Transfusion IX
35.1966.
- 10 - BOETTCHER B : Modification of Bernstein's multiple allele theory of
the inheritance of the ABO blood groups in the light of modern genetical
concepts. Vox sang 11. 129.136.1966.
- 11 - CAHAN A, JACK JA, SCUDDER J, SARGENT M, SANGER R et RACE RR : A family
in which Ax is transmitted through a person of blood group A2B : Vox
sang 2.375.1957.

- 12 - CAHAN A, JACK JA, SCUDDER J, SARGENT M, SANGER R et RACE RR : An addition to the family in which Ax is transmitted through a person of blood group A2B Vox sang 7.484.1962.
- 13 - CEPELLINI R : Physiological genetics of human blood factor. Symposium Ciba Found. Biochemistry of human genetics p 242.1959.
- 14 - CHANDANAYINGYONG D, SASAKI TT, et GRENWALT TJ (1957) : blood groups of the Thais. Transfusion (Philad) 7.269.276.
- 15 - DEBEAUX P, JOUVENCEAUX A, BETUEL H, et SALMON Ch : Trois cas de phénotypes O_m^h dans une famille. VIème CONGRES NAT. de Transf. Sang. p 365.1966.
- 16 - DODD BE, GILBEY BE : An unusual variant of group A Vox sang : 2.390.398 1957.
- 17 - DUNSFORD I : Group A blood weaker in reaction than A3 Bull. Cent. Neth. red cross blood transf. sera 2.207.1957.
- 18 - DUNSFORD I : A critical review of the ABO sub group. Process 7 th congress Int. Soc. Blood Transf. Rome p 685. Karger Basel 1959.
- 19 - ELLIS FR, COWLEY LP : The third instance of agglutinin A_0 . Report of a family study. Pro. 6th congress Int. Soc. Blood transf. Boston p 155 Karger Basel NY/1958.
- 20 - ENGELFRIED JJ : Another instance of blood sub group A_0 . Am J clin Path 22.1157;1955.
- 21 - FISCHER W, HAHN F :(1935) Über auf fallende Schwache der Gruppen spezifischen. Reaktions fähigkeit bei einem Erwachsenen Z Immun Forsch 84.177.188
- 22 - FRIEDENREICH V et ZACHO A (1931) : die Differential diagnose zwischen den Untergruppen A1 und A2. Z Rassen physiol 4.164.191.
- 23 - FRIEDENREICH V : (1936) : Eine bisher unbekannte blut gruppen eigenschaft (A3) Z. Immun. FORSCH 89.409.
- 24 - GAMMELGAARD A : Om Sjaeldne Svage A recepterer (A3 A4 A5 og Ax) Hos mennesket Publié par Nyt Nordisk Forlog COPENHAGEN 1942.
- 25 - GERARD G, GUIMBRETIERE J et GUIMBRETIERE L : Difficultés de groupage chez un sujet vraisemblablement A_h . Rev. Fr. Transfusion 13.3.267.274.1970.
- 26 - GERBAL A, LIBERGE G, CARTRON P, et SALMON Ch : Les phénotypes Aend : études immunologique et génétique Rev. Fr. Transfusion 13.3.243.250.1970.
- 27 - GERBAL A, LIBERGE G, LOPEZ M, SALMON Ch : Un antigène B acquis chez un sujet de phénotype érythrocytaire A_m^h . Transfusion 13 p 61 1970 (Paris).

- 28 - GILES CM, MOURANT AE, et ATABUDDIN AH : A Lewis negative "Bombay" blood. Vox sang 8.269.272.1963.
- 29 - GLOVER et WALFORD : A serologic and family study of the rare blood group Ax Am J. clin. Path. 30.539.546.1958.
- 30 - GROVE M, RASMUSSEN, SCUTTER L, et LEVINE P : A new blood subgroup (Ao) identifiable with group O serums. Am. J. of Clin. Path. 22 p 1157 1952.
- 31 - HAKIM SA, VYAS GN, SANGHVI LD, BHATIA HM : Eleven cases of "Bombay" phenotype in six families : suppression of ABO antigen demonstrated in two families. Transfusion (Philad) 1.218.1961.
- 32 - HIRSZFELD L, et AMZEL R : Ann. Inst. Pasteur 65 p251.386. Sur les pléiades isozériques du sang.
- 33 - HRUBISKO M, CALKOVSKA Z, MERGANCOVA O et GALLOVA K : Beobachtungen über Varianten des Blutgruppen system ABO. I Studie der Variante Am Blut 13 p 137.1966.
- 34 - HRUBISKO M : II Beitrag zur Erbllichkeit der Am Variante. Blut 13 p 232.1966.
- 35 - HRUBISKO M et MERGANCOVA O : Die neuen Varianten OHm und AHm. Ein Beitrag zur Frage der Biosynthese der Blutgruppen Antigene. Blut 13 p 278. 1966.
- 36 - HRUBISKO M, LALUHA J, MERGANCOVA O and ZAKOVICOVA S : New variants in the ABOH blood group system due to interaction of recessive genes controlling the formation of the H antigen in the erythrocytes : the "Bombay" like phenotypes O_{Hm} , O_{Hm}^B , O_{Hm}^{AB} . Vox sang 19.113.1122.1970.
- 37 - HRUBISKO M, PRODANOV P, CALKOVSKA, MERGANCOVA O : Beobachtung über Varianten des Blutgruppen systems ABO; Blut 20. p 168. 179. 1970.
- 38 - HUY KINTHARA : thèse Paris 1970.
- 39 - JAKOBOWITCZ R, ALBREY JA, Mc CULLOCH WJC, et SIMMONS RT : A further example of anti-By (Batty) in the serum of a woman whose red cells are of the Ax subgroup of group A. the Med. Jour. Of Australia august 20;1960.
- 40 - JAKOBOWITCZ R, SIMMONS RT, GRAYDON JJ, CONSTANTOULAKIS M et ERHIGICH M Partial expression of A in group AB and group A members of a greek family, not conforming with previously reported examples. Vox sang 10 552.559.1965.
- 41 - JUNQUEIRA PC, CARANGAU FM, WISHART PJ : An example of Am ou Ax reactions in group AB. Vox sang 2.386.389.1957.

- 42 - KINDLER M : Ein weiteres Beispiel einer schwacher A eigenschaft (Am) Blut. 4.373.1958.
- 43 - KITAHAMA M, YAMAGUCHI H, OKUBO Y et HAZAMA E : An apparently new Bh like human blood type Vox sang.12.354.1967.
- 44 - LANSET S, ROPARTZ C, ROUSSEAU Y, GUERBET Y et SALMON Ch : Une famille comportant les phénotypes Bombay OhAB , O_h^B . Transfusion 9. p 255.1966 (Paris).
- 45 - LANSET S, LIBERGE G, GERBAL A, ROPARTZ C, SALMON Ch : Le phénotype Ael étude immunologique et génétique. Nelle Rev. Fr. d'Hémat. 10. p 389 1970.
- 46 - LEVINE P, ROBINSON E, CELANO M, FALKINBURG L : Gene interacting resulting in suppression of blood group substance B. Blood X p 1100. 1955.
- 47 - LEVINE P, UHLIR M, WHITE J : Ah an incomplete suppression of A resembling Oh. Vox sang 6 p 561.567 1961.
- 48 - LEWI S: Une variante rare du groupe A (A_{2m}^h). Transfusion 10 p335 1967.
- 49 - LEWIS M, KEITA H, CHOWN B : (1957) The blood groups of a Japanese population Am J. Hum. Genet. 19 p 274.283.
- 50 - LIOTTA I, RUSSO G, GANDINI E : A sample of Bm blood Vox sang 6. 698.705 1961.
- 51 - Mc NEILL C, TRENTelman EF, KREUTZER V et FULLMER CD : (1957) : Aberrant secretions of salivary A1B and H group substances in human being ; Am.J clin Path. 28.145.151.
- 52 - MOLTHAN LYNDALL (1967) : Second example of Ah (Bombay with incomplete suppression of A1) Transfusion (Philad) 7 p 384 (abstract).
- 53 - MOORE BPL , NEWSTEAD PH, and MARSON A (1961) : A weak inherited group A phenotype Vox sang 6.624.626 1961.
- 54 - MOORE BPL , NEWSTEAD PH, JOHNSON Joanne (1961) : A weak example of blood group antigen A. Vox sang 6.151.1961.
- 55 - MORGAN WTJ, WATKINS WM : The detective of a product of the blood group O gene and the relationship of the so-called O substance to the agglutinogens A and B. Brit J exp. Path. 29.159; 1948.
- 56 - PRETTY A.M, TALIANO V, FISAT D, BARIBEAU G, GUEVIN R : Another example of Lewis negative Bombay blood. Vox sang 16.179;1969.

- 57 - PRODANOV P, HRUBISKO M, BERANOVA G, CALKOVSKA, VELVARTOVA M, DENKOVA A
Paramètres quantitatifs de certaines catégories faibles des complexes
agglutinogènes A et B et des phénotypes OhA₁, Ah et Bh rares. Etudes
quantitatives des phénotypes OH_m, AH_m, et AH_mB. Nelle Rev. Fr. d'Hemat
10 p 31 1970.
- 58 - RACE RR : Editorial Vox sang. 2 p2 à 7 1957.
- 59 - RACE RR, SANGER R : Les groupes sanguins chez l'homme. Traduction Ch
SALMON et A.MOURIER Ed Masson.1970:
- 60 - REED TE , et MOORE BPL (1964) : A new variant of blood group A Vox sang
9.363.366. 1964.
- 61 - REVIRON J : Points de vue actuels du système ABO. VII Congrès Nat. de
Transf. sang. rev. Transfusion 13.5.20.1969.
- 62 - ROSENFELD RE : The current status of some blood group problems. Seminars
in Hemat. 4.133.1967.
- 63 - SALMON CH : communication personnelle.
- 64 - SALMON Ch, BORINP, et ANDRE R. : Le groupe sanguin Am dans deux généra-
tions d'une famille. Rev. d'Hémat. 13.529.1958.
- 65 - SALMON Ch, REVIRON J, LIBERGE G : Nouvel exemple d'une famille où le
phénotype Am est observé dans deux générations d'une famille. Nelle Rev.
d'Hemat. 4.359.1964.
- 66 - SALMON Ch, SALMON D, REVIRON J : Etude immunologique et génétique de la
variabilité du phénotype Ax. Nelle Rev. Fr. d'Hémat. 5.275.290.1965.
- 67 - SALMON Ch, REVIRONJ, JACQUET A : Un exemple de chromosome cis A1B.
Etude immunologique et génétique du phénotype induit. Nelle Rev. Fr.
d'Hémat. 8.323.1968.
- 68 - SALMON Ch, : A tentative approach to variation in ABH and associated
erythrocyte antigens. Series Haematol. vol. II.1.1969.
- 69 - SEYFRIED H, WALESKA I, WERBLINSKA : Unusual inheritance of ABO group in
a family with weak B antigen. Vox sang 9.268.1964.
- 70 - SOLOMON JM, STURGEON P : Quantitative studies of the phenotype Ael
Vox sang 9.476.1964.
- 71 - SOLOMON JM, WAGGONER R, LEYSHON W : A quantitative immunogenetic study
of gene suppression involving A₁ and H antigens of the erythrocyte
without affecting secreted blood group substances. The ABH phenotype
A_m^h and O_m^h. Blood 25.470.485.1965.
- 72 - SOLOMON JM, BHATIA HM, : Further observations on A_m^h and O_m^h phenotypes
Vox sang 12.457.1967.

- 73 - STURGEON P, MOORE BPL, WEINER W : Notations for two weak A variants Aend and Ael. Vox sang 9.214.215.1964.
- 74 - STURGEON P, ARCILLA MB : Studies on the secretions of blood group substances. Observations on the red cells phenotype Le(a+b+x+). Vox sang 18.301.322.1970.
- 75 - VAN LOGHEM JJ et VAN DER HART : The weak antigen A4 occuring in the offspring of group O parents. Vox sang 4.69.1954.
- 76 - VAN LOGHEMJJ, DORFMEIER JH, et VAN DER HART M : Two A antigens with abnormal properties Vox sang 2.16.1957.
- 77 - VOAK D, STAPLETON RR, BOWLEY CC : A₂^{hA1} a new variant of A_h in two members of an english family. Vox sang 14.18.30.1968.
- 78 - VOAK D, LODGE TW, STAPLETON RR, FOGG H et ROBERTS HE : The incidence of deficient A2 ant A2B bloods on the AH/ ABH status, of an Aint and some new variant blood types (A₂^{hA1}, Aint^{hA1}, A₂^{BHw}.A₂B^h, A₂B^h.A₁B^h). Vox sang 19.73.84.1970.
- 79 - VON DUNGERN et HIRSZFELD (1910) : Uber verebung gruppen spezifischer Strukturen des Blutes. Z. Immun Forsch. 6.284.292 (GP Polhmann traduction Transfusion (Philad) 1962 2p 70 74).
- 80 - VON DUNGERN et HIRSZFELD (1911) : Uber gruppen spezifische Strukturen des Blutes III I. Immun Forsch. 8.526.562.
- 81 - VOS GH : Five examples of red cells with the Ax subgroup of blood group A Vox sang 9.160.167.1964.
- 82 - WATKINS WM, et MORGAN WTJ : Possible genetical pathways for the biosynthesis of blood group mucopolysaccharides. Vox sang 4.97.119.1957.
- 83 - WEINER W, LEWIS HBM, MOORE PH, SANGER R et RACE RR : A gene y modifying the blood group antigen A Vox sang 2.25.37.1957.
- 84 - WEINER W, SANGER R, et RACE RR (1959) : A weak form of the blood group antigen A. An inherited character Proc. 7th Congress Int. Soc. Blood Transf. 720.725.1959.
- 85 - WEINER AS, GORDON EB : A higherto undescribed human blood group Am. The Br. J. Haematol 2.305.1956.
- 86 - YAMAGUCHI H, OKUBO Y et HAZAMA F : Another Japanese A2B3 blood group family with the propositus having O group father. Proc. Jap. Acad. 42.517.1966.

- 87 - YOKOYAMA M, STACEY SM et DUNSFORD I : A new subgroup of the blood group B. Vox sang 2.348.356. 1957.
- 88 - YUNIS EJ, SVARDAL JM, BRIDGES RA : Genetics of the Bombay phenotype Blood 33.124.132.1969.

-ooOoo-

